



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

LA CARENCIA DE VITAMINA D Y SUS IMPLICACIONES ÓSEAS Y
ODONTOLÓGICAS DURANTE EL EMBARAZO.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

DANIEL GUTIÉRREZ MARTÍNEZ.

TUTOR: Dr. CESAR AUGUSTO ESQUIVEL CHIRINO.

ASESORES: Mtra. ILIANA IRAÍS VEGA RAMÍREZ.

MÉXICO, D.F.

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.

A Dios, por darme la vida y haberme puesto en esta prueba...por que aún cuando en ocasiones he dudado de él, el no ha dudado de mí... Gracias padre celestial...

A su hijopor que sin su ejemplo de sacrificio y corazón inmutable e inmovible ,en el camino justo hubiesen cesado mis fuerzas....

A mi madre Leda. Enfría. Rosalba Martínez Guerrero por que ella es el Ángel bondadoso, guardián, guía y ejemplo escogido para mí, en esta vida y sin cuyo apoyo y sacrificio este trabajo no sería una realidad...en resumidas cuentas por su inmenso amor ... Mamá nunca acabaré de expresarte mi gratitud te Amo!!!!...

A mi padre Leda. Enfría. Daniel Gutiérrez Fernández el mejor maestro de temas de medicina que pude haber tenido, por su sacrificio, pero sobre todo por compartir su sabiduría conmigo mientras manejaba su automóvil... acto que en Japón se conoce como "Kuden" ...Papá no tengo palabras muchas gracias!!!

A mi hermana Biol. Leslie R. Gutiérrez Martínez por su compañía, cariño paciencia y enseñanzas para comprender mejor la cienciamuchas gracias Less!!!!.....

A mi maestro, sensei y amigo Shihan Eduardo Hernández Hernández, por brindarme su guía (cuando más la necesitaba), a través del Bufo Ikkan (soplo de viento marcial) mediante su ejemplo en la correcta práctica del Budo (camino marcial) del Sōke (heredero) Dr. Masaaki Hatsumi, con el fin de ser una persona madura....una mejor persona...Domo arigato gozaimashita "Lalo" sensei!!!! (Muchas gracias maestro Eduardo!!!)

A mis maestros, que me brindaron más que su conocimiento, su amistad, ejemplo y apoyo: C.D.E.E. María Isabel Zarza Salinas, C.M.F Mercedes Hernández C.D.E.P.I. Lorena Contreras Álvarez , C.D.E.O. María Talley Millán, C.M.F. Andrés Rafael Méndez Tenorio, C.D.E.O. Antonio Gómez Arenas, C.M.F. Raymundo Ramírez Lugo...por que todos ustedes me enseñaron e inspiraron a ser mucho más que un cirujano dentista les manifiesto mi gratitud y admiración...muchas gracias doctores!!!

A esa persona que aunque no es la primera que marcó mi vida, si la que mejor lo hizo, y sin su cariño secreto en esta carrera, no hubiera tenido inspiración... en verdad con todo mi corazón ...muchas gracias!!! ...

A mi tutor y a mi asesora por dedicarme un poco de su tiempo en la elaboración de este trabajo así como a la especialista Luz del Carmen González García por su trabajo como coordinadora del seminario.

Finalmente a todas y cada una de las personas que me han aportado algo de sí mismas, sin importar que haya sido mucho o poco, para que este trabajo viera la luz, tanto a familiares, buya, amigos , colegas, compañeros y pacientes.....Este trabajo les pertenece más a todos ustedes que a mí....

A todas las personas anteriormente mencionadas con todo mi corazón infinitas gracias!!!!

"LO DIFÍCIL NO ES SER UN BUEN QUERRERO..... LO DIFÍCIL ES SER UNA BUENA PERSONA."

Dr. Masaaki Hatsumi fundador de BUIJINKAN Dojo.

34º Soke de Togakure Ryu Ninpo (Ninjutsu) Happon Biken

"escuela de la puerta escondida".

17º Soke de Hon Tai Takagi Goshin Ryu Ju- tajutsu

"escuela del alto árbol y el corazón enraizado (elevado)."

ÍNDICE

Introducción	7
Objetivos	8
CAPÍTULO 1. Antecedentes históricos	10
1.1. Antecedentes históricos de las vitaminas	10
1.2. Comienzos del uso de las vitaminas	11
CAPÍTULO 2. Definición de vitaminas	13
2.1 Definición	13
2.2 Clasificación	14
CAPÍTULO 3. Vitamina D	18
3.1 Antecedentes.....	18
3.2 Fuentes de obtención de vitamina D.....	20
3.2.1 Vía endógena	20
3.2.2 Vía exógena	21
3.3 Composición química	22
3.4 Fisiología de absorción.....	24
3.5 Influencia en el metabolismo del calcio y fósforo	26
3.6 Dosis recomendadas para la población en general.....	28
3.7 Otras funciones benéficas de la vitamina D.....	32

CAPÍTULO 4. Deficiencia de vitamina D.....	38
4.1 Epidemiología.....	41
4.2 A nivel mundial.....	42
4.2.1 En México	45
4.2.2 Factores que intervienen.....	46
4.3 Consecuencias del déficit de vitamina D	47
4.3.1 Raquitismo.....	48
4.3.2 Osteoporosis.....	50
4.3.3 Osteomalacia	53
CAPÍTULO 5. Embarazo	55
5.1 Generalidades del embarazo.....	55
5.1.1 Definición de embarazo.....	56
5.2 Etapas del embarazo.....	57
5. 2.1 Primer trimestre	57
5.2.2 Segundo trimestre.....	62
5.2.3. Tercer trimestre.....	64
CAPÍTULO 6. Deficiencia de vitamina D durante el embarazo ...	65
6.1 Prevalencia de la deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas.....	65

6.1.1. Dosis recomendadas de vitamina D durante el embarazo.....	66
6.2 Manifestaciones óseas y sistémicas relacionadas a la deficiencia de vitamina D.....	67
6.2.1 En la madre.....	67
6.2.2 En el producto.....	69
6.3 Manifestaciones odontológicas de la deficiencia de vitamina D.....	70
6.3.1 En el feto.....	71
6.4 Prevención.....	75
CONCLUSIONES.....	77
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78

INTRODUCCIÓN.

La vitamina D es una vitamina, que ha sido estudiada ampliamente durante los últimos 50 años, y recientemente ha despertado interés por parte de la comunidad científica debido a descubrimientos respecto a sus implicaciones en algunas funciones fisiológicas, de suma importancia y que anteriormente no eran relacionadas directamente con esta vitamina, como la regulación de la respuesta inmune, o la promoción de la diferenciación celular.

Desafortunadamente, durante los últimos años se ha observado un creciente aumento del déficit de esta vitamina, alrededor del mundo, especialmente en países que aun se encuentran en etapas de desarrollo.

Es de suma importancia remarcar que en todos los países se han identificado grupos de riesgo con mayor posibilidad de padecer el déficit de esta vitamina, y entre ellos se encuentran niños, adolescentes, personas de la tercera edad y mujeres.

Por otra parte el embarazo es uno de los principales cambios metabólicos en la mujer y que requiere de una mayor ingesta de nutrimentos, con la principal finalidad de ayudar a generar un buen desarrollo físico en el producto, esto es de principal interés debido a que durante los últimos años se ha observado que los productos recién nacidos tienden a presentar un cierto grado de déficit de vitamina D, produciendo la reaparición de casos de patologías que se empezaban a considerar como erradicadas tal es el caso del raquitismo y la osteomalacia , provocando con esto que la mujer embarazada sea considerada como un grupo de alto riesgo para padecer esta deficiencia nutricional, y sus posteriores consecuencias que pueden afectar el desarrollo y la salud del producto.

Las consecuencias del déficit de vitamina D desencadenan consecuencias importantes desde el punto de vista odontológico como: la caries dental y

las alteraciones de esmalte, por lo que es de importancia para los profesionales de la salud en general, pero también para el cirujano dentista, conocer los alcances e implicaciones odontológicas consecuentes a la baja ingesta de vitamina D.

OBJETIVO:

El objetivo de este trabajo es describir las complicaciones derivadas, por la deficiencia de la vitamina D.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Dar a conocer las manifestaciones bucales que se presentan en el producto y en la madre debido a la deficiencia de vitamina D durante el embarazo.

Revisar la información actual de la deficiencia de vitamina D en la paciente embarazada con el propósito de mejorar la atención dental.

CAPÍTULO 1 Antecedentes históricos.

1.1 Antecedentes históricos de las vitaminas.

La historia de las vitaminas es muy confusa debido a que no existe un referente fiable de ella, sin embargo se sabe que se empezaron a estudiar debido a las mejorías que presentaban con su ingesta en algunas enfermedades.¹

A partir del siglo XVIII durante la revolución industrial, las enfermedades como el raquitismo, la malaria, el beriberi, el escorbuto y la xeroftalmia , comenzaron a ser reconocidas como enfermedades propiamente y más importante aún como un problema de salud pública general .¹

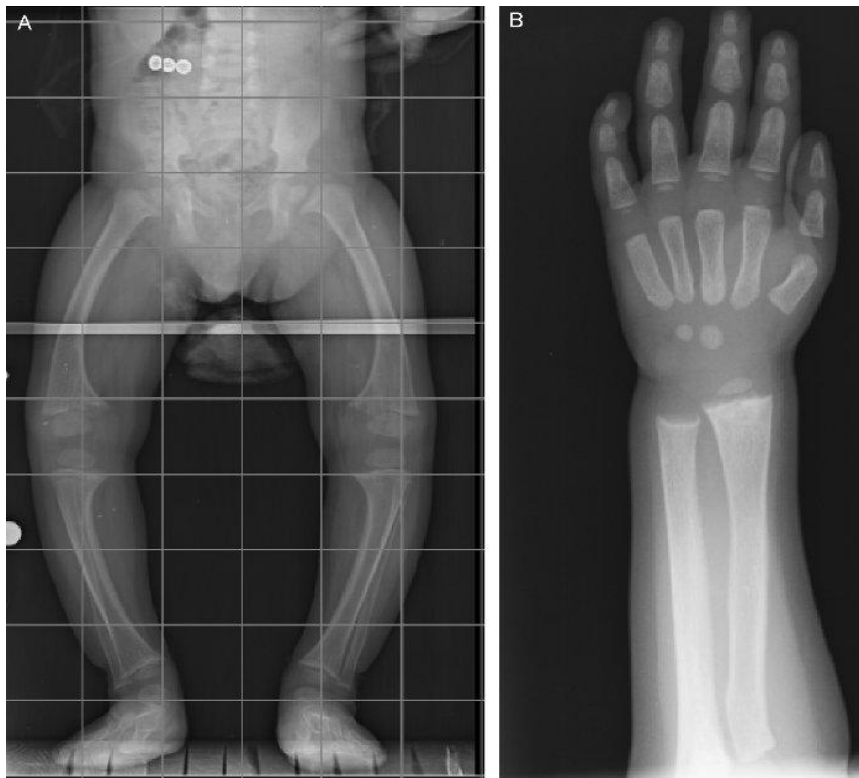


Fig. 1. Radiografía que muestra huesos con raquitismo. ⁵⁸



Fig. 2. Paciente que padece raquitismo.⁵⁷

1.2. Comienzos del uso de las vitaminas.

En el año de 1895 Christian Eijkman obtuvo a partir de un concentrado de cascarilla de arroz una sustancia que parecía disminuir los síntomas del beriberi una enfermedad común entre los marinos japoneses, tiempo después Casimir Funk en 1910 descubrió que el factor anti-beriberi se trataba de una amina denominándola de ese modo como “vitamina” termino que indica que se trata de una amina necesaria para la vida. ^{1, 2}

Los estudios en el conocimiento de las vitaminas fueron profundizados gracias a los trabajos experimentales como los realizados por el inglés F.G. Hopkins en 1912 quien en ese mismo año demostró que las células de

animales necesitan no sólo de proteínas, glúcidos y lípidos sino que también, de lo que él denominó “factores accesorios”. 3,1



Fig.3.Christian Eijkman. 1



Fig.4 Kasimir Funk. 1

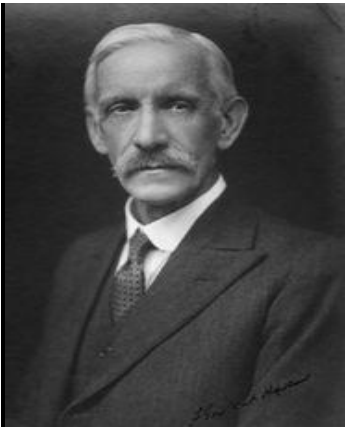


Fig.5 Frederick Hopkins.1

CAPÍTULO 2 Definición de vitamina.

2.1 Definición de vitamina.

La definición etimológica de vitamina proviene del latín “vita” que significa vida y “amina” del griego “amoniakos” que indica un compuesto amina derivado del amoniaco por lo que se define “vitamina” como un compuesto heterogéneo derivado del amoniaco, y que es necesario para que los organismos puedan mantener la homeostasis. ¹

Las vitaminas son consideradas como micro-nutrientes esenciales orgánicos, que en pequeñas cantidades son necesarios para el desarrollo fisiológico normal de los organismos, que generalmente no pueden sintetizarse por sí solas en el cuerpo y deben obtenerse de la dieta. ⁴

Actualmente estos criterios son considerados como propios de las vitaminas para diferenciarlas de otros micro-nutrientes como por ejemplo los minerales:

- Son compuestos orgánicos diferentes de las grasas, carbohidratos, y proteínas que generalmente presentan un grupo amina en su composición química.
- Forman un componente natural de los alimentos aunque solo en cantidades diminutas.
- El huésped (o su organismo) no es capaz de producirlas por sí mismo en cantidades requeridas para satisfacer sus necesidades fisiológicas.
- Su deficiencia es capaz de producir un síndrome específico y característico de origen orgánico o fisiológico (por ejemplo el escorbuto que se presenta ante el déficit de vitamina C).⁵

Sin embargo, estos criterios solo distinguen a esta clase de micro-nutrientes de los principales macro-nutrientes (lípidos, hidratos de carbono y proteínas) y principales elementos inorgánicos esenciales por lo

que deberá considerarse que “No todas las vitaminas poseen la misma composición química y funcional”.⁵

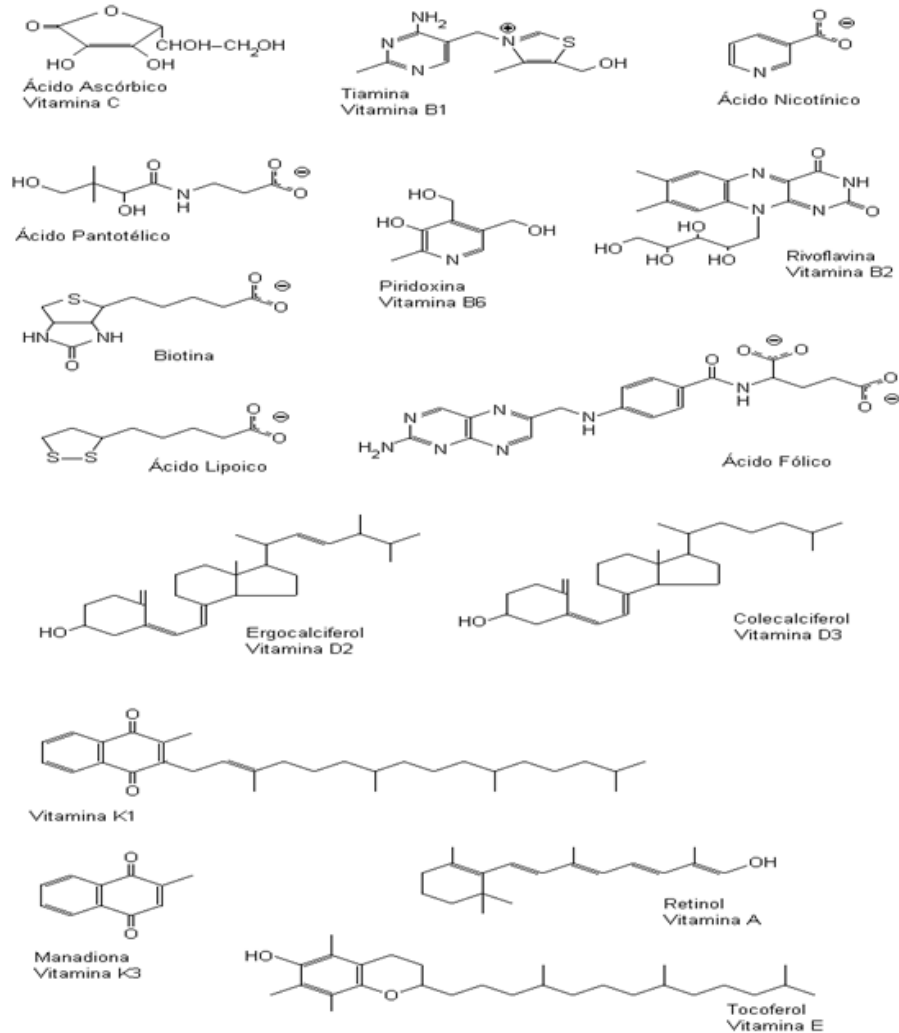


FIG. 6 Fórmula estructural de las vitaminas en general. ⁵⁹

2.2. Clasificación de las vitaminas

Actualmente las vitaminas son clasificadas en dos grandes grupos, esta clasificación es de acuerdo con su solubilidad en:

A) Hidrosolubles: que son solubles en solventes polares como el agua

B) Liposolubles: que son solubles en solventes no polares como los lípidos

Vitaminas liposolubles:

Estas vitaminas están formadas por unidades de cinco carbonos (isopentilenos), que son derivados de la acetil-coenzima y son comúnmente absorbidas por las células intestinales por medio de dispersión micelar.⁵

Las vitaminas liposolubles son absorbidas y transportadas con los lípidos ingeridos durante la alimentación este proceso se realiza por medio de ruptura en las membranas y lipídicas de las células.⁵

Frecuentemente las vitaminas liposolubles son excretadas en las heces mediante la circulación entero-hepática.⁵

Las vitaminas liposolubles más comunes son:

- ❖ Vitamina A
- ❖ Vitamina D
- ❖ Vitamina E
- ❖ Vitamina K

Vitaminas hidrosolubles:

Son absorbidas mediante procesos de transporte activos y pasivos para ser transportadas mediante portadores en solución libre y no siempre son almacenadas en amplias cantidades, comúnmente son excretadas en la orina (ya sea intactas o en forma de metabolitos).⁵

Entre las principales vitaminas hidrosolubles se encuentran:

- ❖ Vitamina B.
- ❖ Vitamina B1 (Tiamina).
- ❖ Vitamina B2 (Riboflavina).

- ❖ Vitamina B3 (Niacina).
- ❖ Vitamina B6 (Piridoxina).
- ❖ Vitamina B5 (Acido pantoténico).
- ❖ Vitamina B7 (Biotina).
- ❖ Vitamina B9 (Acido fólico).
- ❖ Vitamina B12 (Cobalamina).
- ❖ Vitamina C. (Ácido Ascórbico).

Grupo	Forma isomérica	Funciones Fisiológicas
Vitamina A	Retinol Retinal Ácido retinoico	Pigmentos visuales, diferenciación celular, regulación de genes
Vitamina D	Colecalciferol (D ₃) Ergocalciferol(D ₂)	Homeostasis del calcio
Vitamina E	Tocoferol alfa y gama	Antioxidante de membrana
Vitamina K	Filoquinonas(k1) Menaquinonas(K2) Menadiona (K3)	Coagulación sanguínea, metabolismo del calcio
Vitamina C	Ácido ascórbico Ácido deshidroascórbico	Reductor en hidroxilaciones en la biosíntesis de colágena y en el metabolismo de medicamentos y esteroides
Vitamina B1	Tiamina	Coenzima para las descarboxilaciones de 2- cetoácidos y transquetolaciones
Vitamina B2	Riboflavina	Coenzimas en las reacciones

		de redox de ácidos grasos y el ciclo del ácido tricarboxílico
Niacina	Ácido nicotínico	Coenzimas para deshidrogenasas
Vitamina B6	Nicotinamida Piridoxol Piridoxal Piridoxamina	Coenzimas en el metabolismo de aminoácidos
Acido Fólico	Acido fólico Folacinas de poliglutamil	Coenzimas en el metabolismo de carbono
Biotina	Biotina	Coenzima para las carboxilaciones
Acido pantoténico	Ácido pantoténico	Coenzima en el metabolismo de carbohidratos
Vitamina B12	Cobalamina	Coenzima en el metabolismo de las proteínas

Tabla 1.- Principales funciones de las vitaminas cuadro modificado de libro de Krause donde se observan las principales funciones de las principales vitaminas. 5

CAPÍTULO 3 Vitamina D.

Esta vitamina también es conocida como vitamina anti-raquítica, corresponde a una sustancia de tipo heterolípido no saponificable que pertenece al grupo de los esteroides, debido a su influencia para el manejo del raquitismo. ⁶

Las investigaciones aportan como resultado que la mayor obtención de la vitamina D se logra mediante la síntesis epidérmica consecuente a la exposición de la piel a la luz solar por lo que es considerada como una hormona que como una sustancia independiente del organismo. ⁷

3.1 Antecedentes históricos de la vitamina D.

Se tienen referencias de que esta vitamina de tipo liposoluble, también llamada “calciferol”, ha estado presente en nuestro planeta desde hace 500 millones de años, comenzando a generarse en el metabolismo de organismos primitivos marinos como el fitoplancton y aunque se desconoce totalmente la función de ésta en dichos organismos, se cree que es posible que la necesiten para el filtro de radiación ultravioleta. Por otra parte, algunas investigaciones arrojan que los vertebrados terrestres durante su evolución han dependido de esta vitamina para el desarrollo de su sistema óseo. ⁸

Autores como Iglesias y colaboradores¹ mencionan que las primeras evidencias acerca de la importancia de esta vitamina en el ser humano, tienen relación con el Homo Sapiens originario de África, el cual al ir emigrando a regiones más altas como las nórdicas, evolutivamente tiende a modificar su color de piel de modo que se torna más clara, esto con la finalidad de obtener una mayor cantidad de rayos UVB (que son más escasos en dichas regiones debido a su latitud) con el fin de evitar las consecuencias posteriores a su déficit. ¹

Su historia es paralela a la de la vitamina A la cual fue descubierta en el año de 1912-1914 por Elmer V. McCollum quien realizó experimentos, con roedores a base de dietas propuestas por Hopkins, que consistían en proteínas, azúcares, aceite de oliva y algunos minerales, observó que esto producía pérdida de peso en los ratones, el cual recuperaban si les suministraba grasa butírica, posteriormente analizó que esta propiedad se encontraba en la fracción de la grasa butírica que era soluble en éter, al cual denominó factor A de ahí letra. ^{1,5}

En 1918 poco después de los experimentos de McCollum, Mellanby descubrió mediante experimentos que realizó en perros a los cuales privó de luz solar por un tiempo, para inducirles raquitismo que el aceite de hígado de bacalao aminoraba los síntomas, atribuyendo esto a la presencia de vitamina A. ^{8,1}

En 1922 McCollum observa que posiblemente existiesen más factores antiraquíuticos por lo que continúa experimentando con el descubrimiento de Mellanby, realizó trabajos donde a través de la destrucción de la vitamina A presente en una muestra de aceite de hígado de bacalao, mediante oxidación, observó que este, no perdía sus propiedades anti-raquíuticas, (a pesar de que la pérdida de sus propiedades contra la ceguera), y de acuerdo al orden alfabético denomina al agente antirraquíutico de “grasas buenas” como vitamina D. ⁹

Además de observar sus propiedades necesarias para la mineralización ósea, durante el mismo periodo de tiempo se observó, que los niños que padecían de raquitismo presentaban mejorías al ser expuestos a la luz solar, lo anterior llevo a los investigadores entre 1924 y 1925 a suponer la presencia de una vitamina de este tipo u otro agente presente en la piel. ⁹

Entre 1931 y 1936 se aisló por primera vez las dos formas de esta vitamina: el 7-deshidrocolesterol (presente en la dermis) y el ergosterol (de origen vegetal).⁸

Desde entonces es considerada más como un sistema hormonal al cual también pueden considerarse pertenecientes la paratohormona y la calcitonina, las cuales constituyen el llamado grupo de hormonas calciotropas; sistemas fundamentales para el correcto desarrollo del sistema óseo.⁷

Un grupo de investigadores liderados por Héctor F. De Luca a partir de la década de 1970, comenzó a enfocarse en el metabolismo de esta vitamina dentro del organismo, gracias a sus trabajos se tiene un conocimiento más actualizado de la vitamina D.^{8,1}

3.2 Fuentes de obtención de la vitamina D.

Son los medios por los cuales los organismos tienen la capacidad de obtener la vitamina D del medio exterior y se dividen en dos endógena y exógena.⁸

3.2.1 Endógena.

La absorción de vitamina D₃ (colecalfiferol) por vía endógena se lleva a cabo cuando esta se sintetiza por medio de los rayos solares en las capas celulares: basal y espinosa de la dermis a partir del 7-deshidrocolesterol. Una vez que esta provitamina tiene contacto con la radiación UV, se isomeriza formado el colecalfiferol (8), posteriormente es absorbida en el tubo digestivo alto para sufrir una hidroxilación en hígado.¹⁰

La absorción de esta vitamina se ve influenciada por factores como:

- La estación del año: Las investigaciones reportan que la concentración de 25(OH)D (la forma activa de esta vitamina en suero) es más baja a partir del final del verano hasta el invierno.¹¹

- La latitud: se sabe que en áreas encima de los 40 grados de latitud no se alcanzan los niveles requeridos de esta vitamina, especialmente durante el invierno y las personas deben de almacenar esta vitamina, por el contrario, las ciudades más cercanas al ecuador son las mejores zonas para la absorción de los rayos UVB. ⁸
- Tiempo y hora de exposición: debido a que los rayos ultravioleta B (UVB) poseen una longitud de onda más corta que los rayos ultravioleta A (UVA) y que son más propensos a ser dispersados con los rayos oblicuos que se presentan al inicio o al final del día, estas horas son poco recomendadas para la absorción de la vitamina D, Durante el mediodía, cuando el sol se encuentra en su cenit (punto más alto) la cantidad de rayos UVB es la máxima , sin embargo entre las 10 am -3:00 pm es el momento donde existe la cantidad suficiente de fotones para generar vitamina D en la epidermis por lo que es importante que la piel sea expuesta al menos 4-10 minutos durante estas horas. ¹²
- El color de piel: se estima que las personas de piel oscura requieren de 3-4 veces más de exposición debido a la mayor presencia de melanina (5), cabe mencionar que es recomendado no usar cremas o bloqueadores solares en personas que padecen déficit de esta vitamina, además de que la absorción también se verá influenciada por la superficie corporal expuesta. ¹¹

3.2.2 Exógena.

Es la vía de obtención de vitamina D mediante la dieta, el ergosterol (Vitamina D₂), es obtenido mediante alimentos de origen vegetal, mientras que el colecalciferol (vitamina D₃) se encuentra en alimentos de origen animal. Es importante mencionar que la obtención mediante luz solar (vía exógena) es la principal fuente para la mayoría de las personas (entre el 80-90% de la vitamina D absorbida), quedando el 10% (o menos) restante en

segundo lugar ¹³ entre los alimentos de origen animal para su obtención se encuentran: pescados grasos como el arenque y salmón, además de la leche, huevo y algunos zumos de fruta.¹¹

3.3 Composición química.

En el momento de su aislamiento se descubrió que existían varios compuestos que actuaban en forma similar a la vitamina D (3), por lo que cuando se menciona vitamina D debe tenerse en cuenta que no solo se trata de una sola sustancia, sino a un grupo de compuestos de entre los cuales los de mayor importancia son: la vitamina D₂ o ergocalciferol(de origen vegetal) y el colecalciferol o vitamina D₃ (de origen animal).(ref. tesis) .La principal diferencia entre estas dos formas isoméricas, radica en su composición química especialmente en el Carbono 17 (C17): mientras que para el calciferol la cadena es saturada, para el ergocalciferol es metilada (C24) e insaturada (C22 y C23).⁸

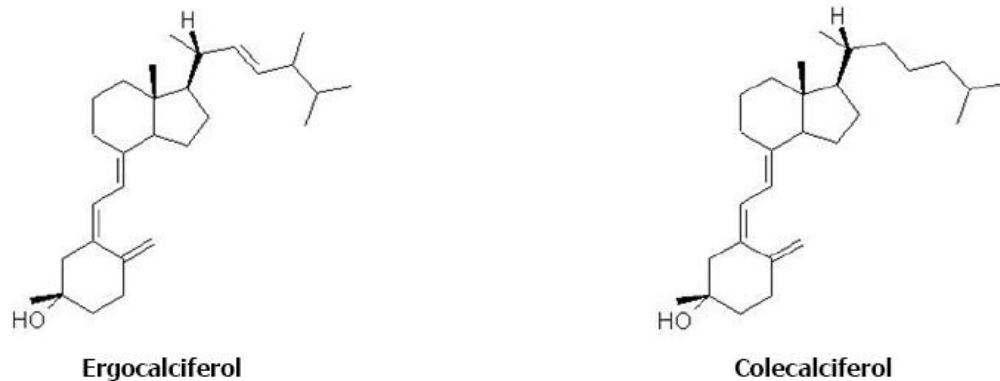
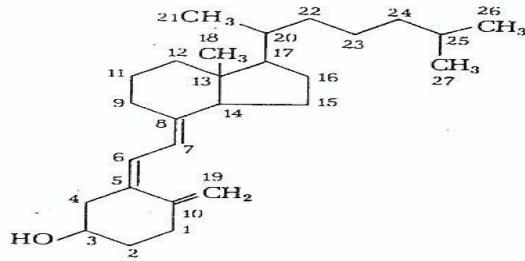
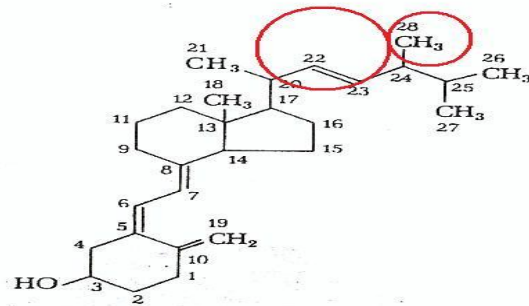


Fig.7 Diferencias en la formula estructurales entre las vitaminas D₂ Y D₃.⁴



Vitamina D₃, colecalciferol C₂₇H₄₄O



Vitamina D₂, ergocalciferol

Fig .8 Estructura de la vitamina D₂ ergocalciferol. En esta imagen modificada de Cooper, se muestra la diferencia en la estructura molecular de entre D₃ y D₂. 14

Ambas formas isoméricas son provenientes de sus respectivas provitaminas el ergosterol (provitamina D₂) de origen vegetal que se convierte en ergocalciferol y el 7-deshidrocolesterol (provitamina D₃) que da lugar al colecalciferol. 8

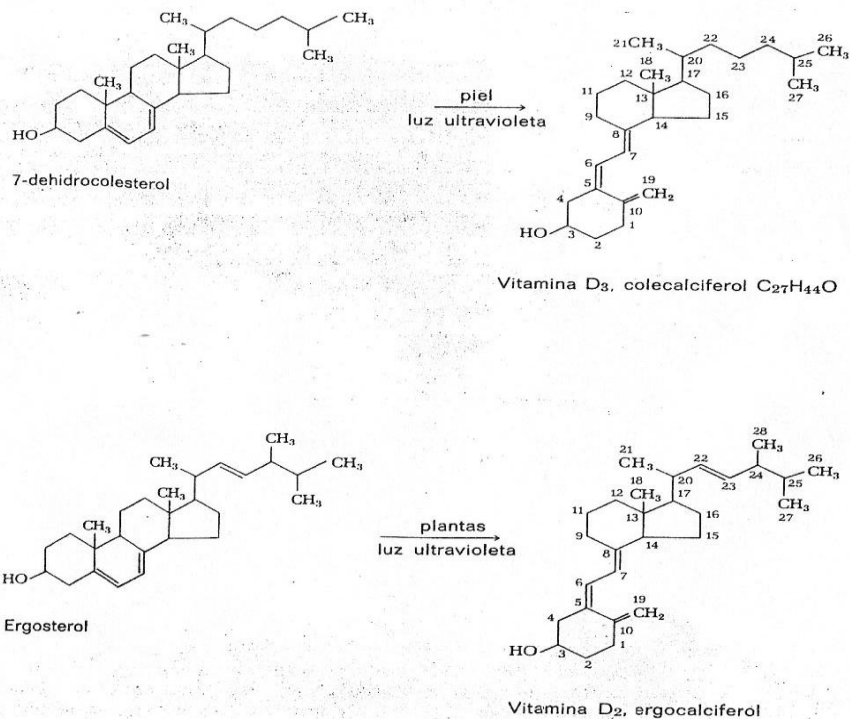


Figura 9 Isomerización de la vitamina D a sus principales formas activas. En esta imagen del libro de Cooper se puede apreciar la modificación estructural de la vitamina D en sus principales formas activas. 14

3.4 Fisiología de absorción

La vitamina D₃ presenta la forma más común de absorción, ya que se inicia gracias a un intermediario de la síntesis del colesterol que se encuentra presente en la piel, el 7-deshidrocolesterol (4), este pasa por una reacción enzimática al contacto con la radiación UVB de longitud de onda entre 90 y 315 nanómetros (13), la que realiza una apertura fotolítica en el anillo B (5) y es captada rápidamente en el hígado donde será hidroxilada, para convertirse en la 25 hidroxivitamina D₃ o calcidiol (25-OH-D₃). Una vez liberada por el hígado y transportada en la sangre mediante la proteína fijadora (o DBP) vuelve a sufrir otra hidroxilación en los riñones formando así 1-25(OH)₂D₃ o calcitriol, esta reacción es acelerada por la enzima 1-alfa hidroxilasa comúnmente presente en el tejido renal, que también es regulada

por factores como la presencia de la hormona paratiroidea (PTH), estrógenos e hipofosfatemia.¹⁵ esta hormona es la forma de la vitamina D que se considera activa propiamente dicho, en el sistema endócrino.^{14,8,15}

La vitamina D que se obtiene mediante la dieta, para su absorción requiere la presencia de bilis en el yeyuno y duodeno, siendo transportada en los quilomicrones linfáticos hasta el torrente sanguíneo, no requiere de digestión y su absorción parece darse mediante difusión pasiva, lo que hace que su absorción sea lenta e incompleta ¹⁶ al igual que la D₃ es transportada por la sangre hacia el hígado para una primera hidroxilación.¹⁶

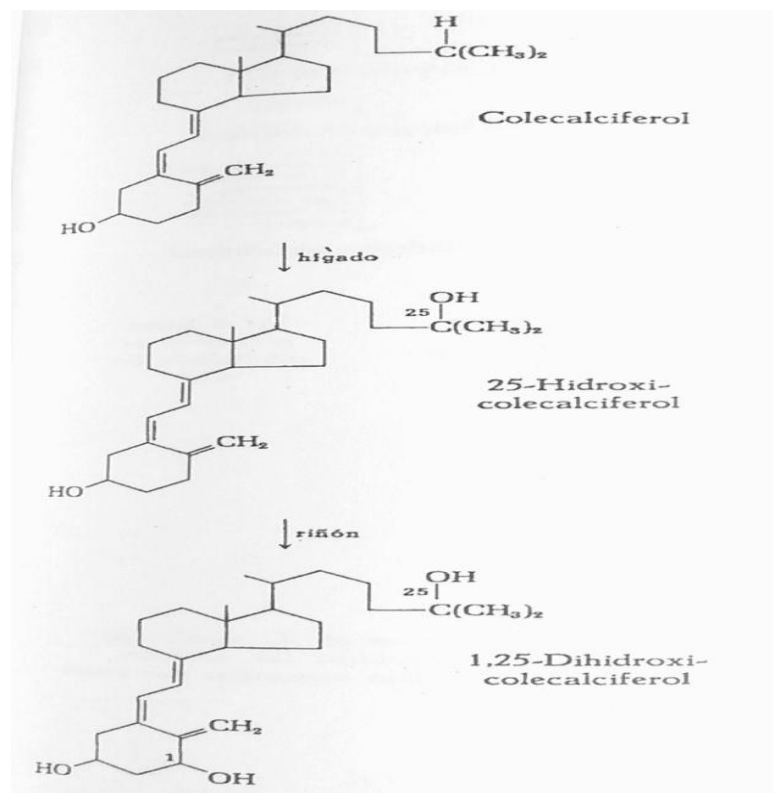


Fig.10 Conversión del colecalciferol en 1,25-dehidroxicolecalciferol.³

Otros metabolitos en el riñón han sido identificados pero se desconoce aún su importancia funcional de ellos $24,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, ha generado más atención debido a que también se encuentra en grandes cantidades en el plasma además de que su producción es regulada por los mismos sistemas que $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$.⁴

La $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ (calcitriol) es transportada en el plasma por una proteína conocida como DBP (D Binding protein) de la cual su estructura aún no se conoce en su totalidad. Una vez en plasma la vitamina D empieza a mostrar su relación con el metabolismo del calcio y del fósforo, aumentando las concentraciones de los dos a modo que permiten la mineralización normal del hueso.¹⁴

3.5 Influencia en el metabolismo del calcio y fósforo.

La función de la vitamina D (convertida en calcitriol), en el metabolismo del calcio es la de mantener las concentraciones óptimas de este a nivel plasmático, pero también se sabe que la síntesis del calcitriol, es regulada por la cantidad presente en suero del calcio esto a su vez es también regulado por la hormona paratiroidea (PTH), la cual es liberada cuando existe una disminución del calcio en el plasma⁵, por lo tanto se considera que estos dos procesos son dependientes el uno del otro⁴.

Por su parte el fosforo ingerido tiene una acción similar, sólo que este no se ve directamente relacionado a los niveles de la PTH.⁵

La elevación de la cantidad de calcio en el plasma es un proceso que es realizado a lo largo de todo el intestino (incluyendo el colon) principalmente en el duodeno, mediante el transporte activo que es estimulado por el calcitriol. Aunque el papel del calcitriol en el metabolismo para el transporte del calcio aun no está esclarecido totalmente.¹⁴

Sin embargo, se sabe que el calcitriol es transportado a través del torrente sanguíneo hacia el intestino y una vez aquí se une a un receptor citosómico de las células de la mucosa, en donde tendrá inicio su interacción con el genoma que se encuentra en el núcleo formando un heterodímero con el receptor de retinoides (RXR), se irá directamente con los reguladores del locus del gen que es su blanco, el propio VDR y varias hidroxilasas son(CYP24A1 Y CYP27B1) también serán modificadas por el calcitriol todo esto formará ARN mensajero que una vez inicia su interacción da inicio a una síntesis de la proteína transportadora de calcio (CaBP o Calcium Binding Protein).^{14,15}

La función de la proteína transportadora del calcio o CaBP aún no es esclarecida totalmente, pero se cree que posiblemente se relacione a la transferencia del calcio mediante vehículos de transporte celular (como serían mitocondrias y/o vesículas de la membrana) hacia la bomba lateral de cationes. ¹⁴

La vitamina D también estimula la entrada del calcio en la célula epitelial en el borde en cepillo del intestino gracias a los receptores de vitamina D (VDR) que se encuentran en las membranas celulares (ref.1) , además de su salida en la membrana basolateral de las células, de los tubulos distales de los riñones sin embargo de estos dos procesos, únicamente la salida del calcio de la célula es el proceso que requiere de otra síntesis proteica. ¹⁴

Es importante mencionar que la absorción de calcio no depende exclusivamente de la estimulación generada por la vitamina D, sino que también existen mecanismos independientes de esta. ^{14, 17}

Los huesos almacenan el calcio y el fósforo que no es absorbido por el intestino, pero para esto es necesaria la presencia de la PTH donde también el calcitriol tiene una acción reguladora, cabe resaltar que este mecanismo es una forma de conservación de la homeostasis del calcio, no es el sistema

primario de obtención de éste y no puede ser utilizado en forma constante, sin que exista un aporte dietético que lo sustituya o lo respalde. 14

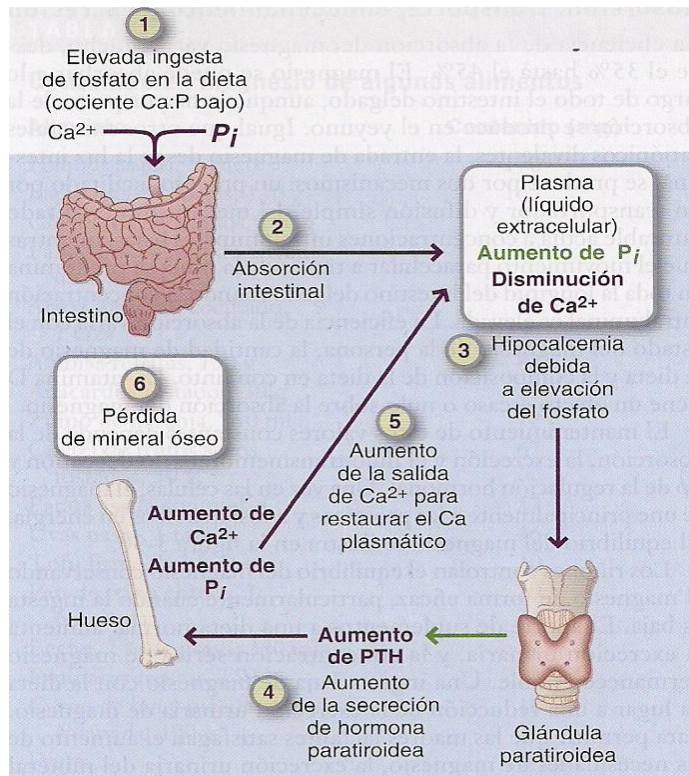


Fig. 11 Imagen tomada del libro de Krause, que muestra la absorción y metabolismo del calcio. 5

El riñón es también un sitio donde se regula la concentración plasmática de calcio, cuando las concentraciones de calcio disminuyen, éste aumenta la resorción en los túbulos distales, respecto a su función con el fósforo aun no se aclara su funcionamiento. 14

3.6 Dosis recomendadas para la población en general.

A partir de la década de los noventa se han desarrollado investigaciones científicas con mayor énfasis en la vitamina D, lo que ha llevado a descubrimientos cada vez más profundos en cuanto a su potencial y

cualidades benéficas para la salud, estos resultados han llevado a los científicos a desarrollar recomendaciones en cuanto a las dosis ingeridas, ya que anteriormente las dosis recomendadas eran prácticamente empíricas. ¹⁹

Actualmente se considera que las consecuencias más graves y comunes del déficit de vitamina D son prácticamente el raquitismo en los niños y la osteomalacia en adultos se encuentran ya casi erradicadas sin embargo, aún existe una deficiencia de esta vitamina en amplios sectores de la población, que por ejemplo en el caso de la osteoporosis sigue siendo un factor de riesgo. ¹⁹

Se estima que la prevalencia de déficit durante el año 2009 alcanzaba hasta un 50% de adultos jóvenes y en niños aparentemente normales y entre 25% y 57% de adultos en los Estados Unidos. ^{20,15}

El interés generado por el déficit de la vitamina D y sus efectos tanto para población sana como para grupos considerados como de riesgo, comienza gracias a declaraciones dadas por sociedades científicas implicadas en el manejo de la osteoporosis, entre 2006 y 2007, esta propone que deben tomarse medidas para conocer sus repercusiones y mejorar su déficit. ¹⁸

El calcidiol es la referencia comúnmente usada para evaluar el estatus de vitamina D dentro del organismo, esto debido a que en un estado de hipovitaminosis severa el nivel del calcitriol en el organismo se puede mantener dentro del rango normal. ^{15,18,21}

Algunos autores recomiendan que los niveles de calciferol no se deben medir en la población general, pero si debe de tenerse mayor énfasis en los grupos de riesgo, y sus sintomatologías en el caso del raquitismo en niños y de la osteomalacia en adultos. ^{11,22}

La actividad de esta vitamina es cuantificada mediante un sistema de unidades internacionales (U.I.), esto es que una U.I. es el equivalente a la

actividad ejercida por 0.250 mcg de colecalciferol en forma pura (es decir en forma de cristales), por lo tanto 2.5mcg equivaldrían a 100 U.I. ¹⁴

En 2010 la Fundación Internacional de Osteoporosis (International Osteoporosis Foundation, conocida también como I.O.F.) recomienda para mantener la homeostasis y los niveles de concentración plasmática de 25(OH) (calcidiol) , superiores a 30 ng/ml (75nmol/L) lo que equivale a 800 y 1.000 UI/día o a 20-25 mg/día. Lo anterior basado en los requerimientos promedio estimados. ¹⁸

Sin embargo, al poco tiempo la sociedad norteamericana de endocrinología, publicó una guía que busca mayores beneficios a nivel del sistema óseo, por lo que recomienda una ingesta de al menos 600 UI al día para el desarrollo muscular y óseo en adultos mayores a 18 años, considerando así que los niveles superiores a 30ng/ml de 25(OH) son necesarios para mantener los niveles óptimos en plasma, para lo que se requieren cantidades de entre 1.500 y 2000 UI/ día de vitamina D. ¹⁸

Esto ha llevado a la aparición de una discrepancia de opinión, que aun es mantenida entre las dos organizaciones, ya que la diferencia principal entre las recomendaciones dadas por cada institución es en base a la población para la que fueron realizadas estas recomendaciones, (11) Mientras la IOM realiza sus recomendaciones para personas aparentemente sanas, en las que no existen pruebas de beneficios, especialmente extra esqueléticos de ingestas elevadas de calciferol, la Endocrine Society, realiza sus recomendaciones para pacientes que padecen de osteoporosis y otros padecimientos que lógicamente requieren mayor cantidad de vitamina D. ¹⁸

Debido a estudios realizados en ancianos con hipovitaminosis, a los cuales se les administraron ingestiones bajas de Vitamina D (800 UI) durante 16 meses, los resultados mostraban una curva dosis respuesta de 3,6ng/ml por

cada 100 ml al día, lo cual es casi 4 veces superior a la predicha por la sociedad de endocrinología. ¹⁸

Sin embargo, la mayoría de las recomendaciones usadas para el reemplazo de la vitamina D, sugieren dosis administradas diariamente, a la semana, o al mes, debido a que existen estudios que demuestran que la administración de dosis grandes por año (500.000 UI/ anuales de colecalciferol) están asociadas a un aumento de caídas del 15% y de fracturas del 26% en mujeres de más de 70 años.¹⁸

La administración de estas dosis se basan comúnmente en la ingestión de suplementos orales de colecalciferol (D₂) o ergocalciferol (D₃), sin embargo, para esto las formulaciones que cada país utiliza son variadas, aunque en un estudio de población general donde se evaluó la eficacia de 50.000 UI/mensuales de vitamina D₃, la mayor parte de los resultados mostraron concentraciones superiores a 20ng/ml y más de ¾ valores entre 20 o 50 ng/ml , sin identificar efectos adversos .¹⁸

Debe recordarse que el tratamiento con suplementos, debe estar basado en evidencias de que hay persistencia de los factores desencadenantes de este déficit y por el contrario, lo que se está tratando es una deficiencia ya diagnosticada y se deberá vigilar la respuesta al tratamiento, especialmente al cambio de régimen o a su intensificación. ¹⁸

Las asociaciones de algunos países como E.U.A. Y España están de acuerdo en una existencia de prevalencia de hipovitaminosis D (sobre todo en grupos especiales de riesgo como pacientes de edad avanzada niños y pacientes osteoporóticos), sin embargo, también están de acuerdo en que no existe una forma específica de recomendación, como norma general razonable, se recomiendan dosis de entre 800-1000 UI /Día esto con la finalidad de alcanzar concentraciones en plasma superiores de 30ng/ml, teniendo en cuenta que en determinados casos (determinados generalmente

por la situación geográfica donde no se pueden alcanzar niveles óptimos de radiación UVB) se podría considerar administraciones de hasta 2000 UI/Día

18,21,16

3.7 Otras funciones benéficas de la vitamina D.

Se ha observado que la enzima 1 alfa-hidroxilasa y el VDR (receptor de la vitamina D) se encuentran presentes en casi todos los tejidos del cuerpo, esto sugiere que la vitamina D podría tener acciones parácrinas y autócrinas dentro del organismo.¹⁵

El VDR pertenece a una familia de los denominados receptores nucleares que actúan como un heterodímero en ciertas secuencias específicas del ADN, (23) lo anterior se refiere a procesos que requieren de la presencia de co-reguladores los cuales son diferentes para cada tejido y crean la especificidad de la respuesta a la vitamina D.

Entre las acciones observadas no comunes de la vitamina D, destacan las que tienen que ver con la regulación de las siguientes acciones:

- Secreción hormonal y obesidad
- Respuesta inmune
- Proliferación y diferenciación celular
- Actividad muscular _p

REGULACION DE LA SECRECION HORMONAL Y OBESIDAD

La vitamina D ha demostrado tener una influencia en el sistema endocrino, que va más allá de su relación en el metabolismo de la paratohormona (PTH) para la regulación del calcio. Estudios demuestran que también tiene acciones sobre la insulina, mediante la estimulación de su secreción por parte de las células beta del páncreas. Lo anterior ha llevado a pensar que su déficit puede asociarse a la aparición de diabetes mellitus tipo 2 y de

diabetes gestacional aunque también se asocia a diabetes mellitus de tipo 1.^{9,23}

Por otra parte, se ha observado que la relación entre niveles bajos de vitamina D en suero, en personas obesas es mayor en comparación con las personas no obesas, estudios reportan que lo anterior se debe a que en personas obesas existen mayores cantidades de tejido adiposo donde se almacena esta vitamina. ⁹

Durante los intentos de la corrección de este déficit en las personas obesas, se han administrado suplementos de Vitamina D, observándose que los efectos de esta vitamina lejos de producir alguna mejoría, empeoran en comparación a las personas no obesas, debido a que sus aumentos séricos de esta vitamina es menor a los producidos por personas no obesas y se produce un mayor almacenaje lo que puede conducir a cierta toxicidad por alto consumo de ésta vitamina. ⁹

Es de relevancia señalar que algunos estudios han demostrado que al mejorar el déficit de vitamina D, aparece una sensibilidad mayor al efecto de la insulina, en pacientes obesos. ⁹

REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

La presencia de su receptor en las células modificadoras de la respuesta inmune, ha servido como indicador de que esta vitamina posiblemente sea una hormona involucrada en este proceso. ²³

El método de acción de esta vitamina se describe mediante su capacidad para inhibir células inflamatorias , entre ellas las células T, específicamente las células T-helper que producen citocinas para activar a los macrófagos, además de que se ha demostrado que los macrófagos activos, son capaces de generar por si solos esta vitamina.²³

Debido a lo anterior, su déficit ha sido asociado a varias enfermedades de etiología infecciosa (por ejemplo la tuberculosis), aunque también se ve involucrada en enfermedades de carácter auto-inmunológico, como la enfermedad de Crohn, donde la vitamina actúa mediante la inhibición de inmunoglobulinas así como, también la diferenciación de las células precursoras en células beta. ²³

REGULACIÓN DE LA PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN CELULAR

Se ha observado a través de los estudios, que la deficiencia en cantidades séricas de vitamina D, esté posiblemente relacionada a la formación y desarrollo de procesos neoplásicos y cancerígenos. ⁹

En Estados Unidos durante 1944, Apperly realizó publicaciones entre la relación del cáncer y la exposición solar, tiempo más tarde, los hermanos Garland mediante sus investigaciones, propusieron que la vitamina D es uno de los agentes protectores contra el cáncer de colon. ⁹

Más recientemente Grant, encontró la existencia de una gran relación proporcional inversa, entre la exposición a la luz del sol y la aparición de 15 distintos tipos de cánceres entre los que destacan: el de mama, de vesícula, de esófago, endometrio, útero, estómago y pulmón. ⁹

Estudios realizados por Van der Rhee y colaboradores, observaron que existe una relación entre la aparición de cáncer colo-rectal, de mama, de próstata y el linfoma de Hodgkin y la exposición de forma constante y continua. ⁹

La vitamina D es un agente que regula los procesos neoplásicos mediante la proliferación y diferenciación celular, esto mediante sus efectos ejercidos en el ciclo celular, la apoptosis celular y su diferenciación. ⁹

También está demostrado que el calcitriol (1-25,(OH)₂D₃) está implicado en estos procesos celulares, gracias a que existen evidencias de que la expresión de su receptor (VDR) provoca disminución de la formación tumoral.

24

El mecanismo inhibitor de la formación de procesos neoplásicos por parte de la vitamina D es diverso en cada tejido y sus células, Sin embargo, tiene conocimiento de que un mecanismo en común es la regulación de las fases del ciclo celular desde la fase G1 a la fase S de este ciclo, los cuales son resultado de procesos de transcripción génica. 24

Otro mecanismo de regulación celular donde la vitamina D se ve implicada es el de la apoptosis celular o muerte celular programada (de forma natural), esto es realizado mediante la afectación de caspasas y sistemas de señalización. 24

La diferenciación celular es otro de los procesos, mediante los cuales la vitamina D desarrolla acciones antineoplásicas mediante su interacción genómica con las células de los tejidos. 24

El calcitriol y su receptor el VDR se asocian con mecanismos de transcripción celular, entre los cuales se encuentran: los receptores de andrógenos y estrógenos, IGF, TGFb, beta catenina para controlar el crecimiento celular y la diferenciación. 24

Lo anterior provoca que la hormona promueva un fenotipo más diferenciado y también regule la proliferación celular, además induce a las células mediante su influencia en la transcripción del genoma a desarrollar un fenotipo más diferenciado. 24

REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD MUSCULAR.

Se trata de una de las acciones, más estudiadas después de los efectos óseos de esta vitamina, una de las consecuencias desencadenadas por el déficit de esta vitamina son enfermedades de origen muscular, las más destacadas son: debilidad y atrofia. 9

Al igual que en los puntos anteriormente descritos se ha observado que existe la presencia del receptor de esta vitamina en las células musculares con la finalidad de regular su contractilidad y desarrollo. 9

Las acciones musculares de esta vitamina son regidas al igual que las anteriores por su interacción con el genoma de las células, estas acciones son mediadas por que las células musculares presentan receptores específicos en la membrana, esto genera la estimulación de las adenil-ciclasas y las fosofolipasas C, D, Y A2 además de algunas vías de señalización, como la cascada de las proteínas de tipo (MAP cinasas) las cuales actúan directamente en el ADN para generar la división y diferenciación celular. 9

Algunos autores como Wang y cols. han cuestionado la presencia del VDR en las células musculares debido a que observaron que en células musculares de ratón no fue posible la localización del VDR, además de que evaluaron que los anticuerpos usados en los estudios anteriores con la finalidad de detectar el VDR no eran los específicos para este receptor y esto conllevaría a falsos resultados, por lo tanto estos autores propusieron que quizá los efectos de la vitamina D no sean directos. 9

A pesar de lo anterior, existen pruebas experimentales que han demostrado que la ausencia de la vitamina D produce mialgias, ya que es capaz de provocar atrofias de las fibras musculares de tipo II y afecta la musculatura proximal. 9

Stewart y cols. demostraron en un estudio realizado en 242 mujeres postmenopausicas aparentemente sanas donde se buscaron indicadores de buena salud muscular como lo fueron: masa , cantidad de grasa corporal, cierre de las manos y equilibrio, así como indicadores de déficit de vitamina D. 9

Los resultados que obtuvieron, indicaron que los índices de vitamina D sérica son un buen indicador de salud en el grupo de estudio. Estos resultados fueron reforzados por otro tipo de estudios, donde se comprobó que la administración de suplementos de esta vitamina produce una notable mejoría en el desarrollo muscular, las investigaciones y los objetivos se enfocan principalmente a la población de edad avanzada. 9

CAPÍTULO 4 Deficiencia de vitamina D.

De acuerdo con el estatus de carencia de la vitamina D en base a la cantidad de 25(OH)D (calcidiol), se pueden distinguir tres tipos de definiciones que indicarían carencia de vitamina D:

1. Hipovitaminosis D: se considera hipovitaminosis cuando existe una reducción en la concentración sérica que induce a la aparición de problemas fisiológicos en el organismo.
2. Insuficiencia de vitamina D: es la reducción de la presencia de vitamina D en suero que inevitablemente producirá problemas consecuentes, si el tiempo de esta insuficiencia es prolongado, sin embargo los niveles de PTH, estarían en los límites pero presentarían mejoría al administrar suplementación de vitamina D y calcio
3. Deficiencia de vitamina D: esto indica la existencia de un problema ya sea anatómico o fisiológico, debe diferenciarse de otras formas en que requiere de vitamina D en dosis farmacológicas. Es común que en la deficiencia de vitamina D los niveles de 25OHD, produzcan un aumento de la PTH. 8

Estado de la vitamina D	ng/ml	Fuente	Grupo de edad
Hipovitaminosis	Mayor que 5	Duro 2003	Mayor que 11 años
Deficiencia severa	0-5 Mayor que 5	Martínez et. al. 2000 Moreiras et. al. 1992 Ducio et. al 1998 Du et. al. 2001	. Pacientes edad avanzada NIÑOS Y ADOLESCENTES

		Lips, 2004	
Deficiencia Media	5-10 6-10 Mayor que 8 10	Lips 2004 Martínez et al. 2000 Thomas et al 1998 Molgard y Michaelson 2002 Fuleihan Et. AL	- - ADOLESCENTES - -
Hipovitaminosis	Mayor que 10 Mayor que 12 12	Mckenna,1992 Moreiras et. al. 1992 Bettica et. al. 1999	Pacientes en edad avanzada Pacientes en edad avanzada
Insuficiencia	8-5 10-20	Thomas et. al. 1998 Fuleihan et. al. 2001 Lips ,2004	Adolescentes
Adecuado	12-24 Mayor que 15 Mayor que 15 Menor que 20	Moreiras et. al. 1992 Thomas et al.1998 Lethonen- Veromaa et. al. 1999 Lips,2004	Pacientes en edad avanzada - Adolescentes - -
Óptimo	Mayor que 12 12-20	Miro et al. 1997 Docio et al.1998	- Niños

	21-100 Menor que 24 Menor que 40	Martínez et al. 2000 Moreiras et al.1992 Vieth 2000	- Pacientes en edad avanzada -
Después de una larga exposición solar.	101-150	Martínez et al.2000	-
Intoxicación	Menor que 151	Martínez et al 2000	-

Tabla 2. Tabla que muestra los niveles de acuerdo a diversos autores para clasificar la deficiencia de vitamina D según los niveles. ⁸

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso en el año 2012 que las dosis estimadas y adecuadas para la administración de vitamina D es de 5mg que es el equivalente a 200 UI por día, administrada en forma independiente, o como parte de un tratamiento con suplementos nutricionales. ^{16, 25}

Entre el año 2011 y 2012 la sociedad de endocrinología de los Estados Unidos, publicó la guía de práctica clínica, donde propuso la definición acerca de los distintos grado de déficit, considerando deficiencia, a los valores de calcidiol (25OHD) en plasma que sean inferiores a 16-20 ng/ml, insuficiencia considera a aquellos valores que se encuentren por encima de 21-29 ng/ml y niveles óptimos a aquellos valores iguales o superiores que a 30 ng/ml.⁷

Algunas de las recomendaciones en esta guía son:

- En bebés y niños de hasta 1 año que presentan déficit : 2000 UI/Día de vitamina D o en su defecto 50.000 UI, con dosis de mantenimiento de 400-1.000 UI/Día
- En personas entre 1-18 años que presentan déficit: 2.000 UI/día de vitamina D2 o D3 semanales durante por lo menos 6 semanas para alcanzar las cifras objetivo de 25OH vitamina D acompañadas por dosis de mantenimiento de 600-1000 UI /día
- Para adultos deficientes en vitamina D 50.000 UI de vitamina D semanales para alcanzar cifras objetivo de 25(OH)D con dosis de mantenimiento de 1.5000- 2000 UI/al día
- En casos de pacientes obesos y pacientes bajo tratamiento farmacológico la dosis recomendada es de 6.000 a 10.000 UI/día ,para lograr las cifras necesarias, la dosis de mantenimiento consta de entre 3.000-6000 UI/día.

Por otra parte el instituto de Medicina de E.U. (IOM), propone en base a otros estudios que realizó en 2010 mediante la medición de la PTH, que los valores de 20ng/ml son suficientes para que los sujetos sanos alcancen los requerimientos necesarios de esta vitamina. Debido a estas dos opiniones aún no es posible establecer un parámetro estándar para considerar como deficiente el estado sérico de la vitamina D. ^{7,18}

4.1 Epidemiología.

Actualmente la deficiencia de esta vitamina es un reconocido problema de salud a escala mundial, aunque su prevalencia y factores de riesgo son variables de acuerdo a cada país y su situación geográfica y económica, entre los más afectados se encuentran los países de latitudes septentrionales sin embargo, otros estudios demuestran que también en países donde puede existir una correcta exposición a la luz solar (como los cercanos al ecuador), debido a su posición geográfica y que pudiesen

representar una aparente población sana, los casos de hipovitaminosis D, se encuentran cada vez más en aumento lo que ocasiona la aparición no solo de problemas óseos sino también extra-esqueléticos, como por ejemplo: diabetes mellitus tipo 1, hipertensión arterial, infartos agudos, Aterosclerosis entre otros . 26, 27,10 ,22

Se considera a los países en desarrollo como los más vulnerables en cuanto a riesgo de padecer hipovitaminosis D, especialmente aquellos que poseen una mayor cantidad de grupos de riesgo como lo son personas de edad avanzada, mujeres , adolescentes, niños, y personas obesas. 11,26,27

En 2011 la Endocrine Society publico en su “Guía de evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D” donde reporta que no existe un tamizaje masivo de la población para la determinación del déficit de esta vitamina sin embargo menciona que los siguientes deben ser considerados como grupos de riesgo para este déficit.: Osteoporosis, síndromes de malabsorción como enfermedad (celiaca,cirugía bariátrica , síndrome de Crohn, enteritis post radiación), enfermedad renal, hepática, hiperparatiroidismo, consumo de fármacos (anticonvulsivantes, glucocorticoides, ketoconazol, colestiramina, etc.) adultos mayores, personas obesas, enfermedades granulomatosas y neurológicas crónicas, cáncer, trasplante.¹⁵

4.2 A nivel mundial.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia de este déficit a nivel mundial aún se desconoce, esto es en gran parte debido a la variabilidad de factores, como los parámetros usados para la medición de la concentración sérica de esta vitamina, o el factor de conversión utilizado durante su medición. 8,28

Tampoco existe un parámetro específico para la determinación de los niveles más óptimos de 25(OH) D, debido a que las técnicas para la medición de este metabolito son muy diversas, y su cantidad puede variar de acuerdo al método utilizado para su cuantificación. ¹⁵

Lips propone para prevenir fracturas óseas que el parámetro se encuentre situado entre 50 nmol/ sin embargo, otros autores como Vieth a 70 n/mol, Holick y Meunier a 75 n/mol y Heaney y Dawson-Huges indican que debe ser de 80 n/mol. ^{8,22}

Antiguamente se tenía como parámetro indicador de hipovitaminosis D, el estado de salud ósea de las personas, pero debido a las acciones de la vitamina D implicadas en otros tejidos como el sistema endócrino o inmunitario, han hecho que sean tomados como determinantes de deficiencia, los parámetros séricos del calcidiol 25(OH)D. ^{10,20,22 29}

En la actualidad la forma más aceptada de medición sérica de vitamina D, indica que la deficiencia es marcada por niveles séricos mayores que 20 ng/ml .Cabe resaltar que algunos expertos tienen como medición estándar niveles de mayores de 30 ng/ml. ¹⁵

A pesar de lo anteriormente mencionado, los resultados obtenidos en algunos estudios estiman que probablemente un billón de personas presenta déficit de vitamina D en el mundo, con una probabilidad de prevalencia entre 2-90%, dada la amplitud de estos estudios, algunas revisiones estiman que posiblemente exista una prevalencia de 37% (entre 20ng/ml) en cuanto a deficiencia, por el lado de la insuficiencia los valores estadísticos estimados corresponden a un 88,1%(menor que 30%). ^{7,15}

Por otra parte, Palacios y Gonzalez reportan mediante una revisión, epidemiológica realizada en 2014 que países Europeos como Alemania, Noruega, Finlandia, Inglaterra, España, Escocia, Suiza Irlanda y Gran

Bretaña niveles de 25-OHD de entre 10.8(con variaciones de hasta 6.6.) hasta 31.3 ng/ml, en poblaciones que varían entre infantes ,adolescentes y adultos con variabilidad de factores como son: latitud geográfica, tipo de raza, sexo, estación del año. ³⁰

Por su parte, la región de Norte America arrojó que países como Canada y Estados Unidos reportan niveles de calcidiol entre 21.1 y 28.4 ng/ml principalmente en población adulta. Sin embargo esta revisión también considera que estos datos aun son insuficientes para determinar con precisión la prevalencia del déficit. ³⁰

PREVALENCIA EN AMERICA LATINA.

Un estudio realizado en la Universidad de San Juan Puerto Rico en el año 2014 arrojó que regiones como América del sur y África, así como también en países de oriente medio carecen de datos, con respecto a la ingesta de Vitamina D y la prevalencia de su déficit especialmente en grupos de riesgo como lo son niños, mujeres embarazadas y adolescentes. ³⁰

Hasta el año 2010, se calculaba que la población de América Latina era de 583 millones de habitantes, con una expectativa de vida de 74 años y se estimaba un crecimiento de la población de edad avanzada muy significativo.⁷

En el año 2013 se realizó una revisión para poder determinar la prevalencia del déficit de vitamina D en latino américa tomando en cuenta la población sana de todas las edades, la investigación arrojó un resultado apenas superior a 20 ng/ml existente entre el 20 y 40% de la población. Sin embargo la extensión total de prevalencia es desconocida debido a la falta de muestreo poblacional mas significativo. A pesar de los estudios realizados aún se consideran escasos insuficientes. ^{7, 31}

Por otro lado, una investigación en Argentina describe que las zonas mas próximas al ecuador en ese país, tienen un promedio entre 20.7 y 14.2 ng/ml de 25 (OH) D sérico, este estudio abarcó principalmente población de avanzada edad y correcto estado de salud. ⁷

Durante el año 2006, algunas investigaciones realizadas por Gonzalez y cols. en Chile en una población de mujeres y pre y post menopáusicas, revelan que existe un estado deficitario de vitamina D, con una prevalencia de 46.7% y concentraciones séricas de entre 17-20 ng/ml.⁷

Posteriormente en el año 2007 también en Chile, Rodriguez y colaboradores realizaron un estudio que tomo muestras poblacionales que abarcaban adultos específicamente a mujeres postmenopáusicas de entre 55-84 años y niños con la finalidad de prevenir la osteoporosis, los resultados mostraron que 47.5% de los sujetos presentaban concentraciones de 17 ng/ml de vitamina D.^{7,31}

Durante el año 2009 se realizó en Brasil un estudio en la población adolescente, que arrojó que un 60% de los sujetos saludables presentaban niveles de 25(OH)D inferiores a 25ng/ml estos niveles pueden ser considerados como escasos debido a la posición geográfica del país(26° S).^{31,30}

4.2.1 En México.

Los estudios en nuestro país con respecto a la vitamina D escasean, debido a la poca información epidemiológica que se tiene hasta el momento, además de que también existe una escasez de recomendaciones oficiales para la prevención y resolución de estos déficits. ³¹

Durante el año 2015 se publicó un estudio que se realizó en 528 sujetos de la ciudad de Toluca en el Estado de México, entre julio de 2010 y marzo de 2011, la mayoría se encontraba en edades de entre 14 y 56 años para los

cuales se usaron los parámetros de medición sérica propuestos por la IOM de los Estados Unidos, se observó que las concentraciones de 25OHD alcanzaron rangos entre 19.3 ng/ml y 23 ng/ml por lo cual los resultados fueron conclusos en que la prevalencia de hipovitaminosis en la población de estudio resultó alta. ³²

4.2.2 Factores que intervienen en la deficiencia de vitamina D.

La principal causa de la disminución sérica de calcitriol en la población, es la disminución y falta de exposición a la luz solar durante el periodo mínimo recomendado (15-30 minutos al día), esto es generalmente debido a que las personas pasan cada vez más tiempo en el interior de los edificios. Por otro lado, también existen otros factores asociados al déficit de esta vitamina como lo son, problemas de nivel sistémico por ejemplo las enfermedades celiacas. Otro factor causante se puede asociar al uso de fármacos que aumentan el catabolismo de la vitamina D como es el caso de los anticonvulsivantes o inmunosupresores, así como, uso de cremas y agentes bloqueadores de rayos UVB con factor 30. También ,el uso de ciertas prendas de vestir que recubren zonas corporales como cuello y brazos evitando así una síntesis cutánea adecuada de 1,25 hidroxicalciferol son factores importantes para malabsorción de la vitamina D. ^{10,7,22,29}

Existen además la presencia de factores que pueden considerarse ajenos al control o regulación por parte de la población de ciertos países como lo es principalmente la latitud geográfica (se tiene considerados a aquellos países que tienen ya sea sobre o bajo una latitud de 33°). ⁷

Las dietas deficientes en calcio son consideradas también como factores desencadenantes de hipovitaminosis D debido a que se aumentan los niveles de PTH y como consecuencia los niveles de 1,25 (OH)₂ D, esto a su vez genera el catabolismo de 25(OH)D de forma acelerada, lo que genera el aumento del gasto de esta vitamina. ²²

4.3. Consecuencia del déficit de vitamina D.

Durante los últimos años se ha generado un amplio interés en los efectos y consecuencias que el déficit de vitamina D puede generar, debido a que no solo se trata de efectos óseos, sino también de patologías que pueden variar desde enfermedades cardiovasculares hasta enfermedades autoinmunitarias. ³³

Las principales consecuencias que se presentan a partir la ausencia de esta vitamina, aún no han sido erradicadas del todo, a pesar de que prácticamente han disminuido el número de casos de las principales enfermedades asociadas a este déficit, éstas siguen siendo consideradas como un problema de salud especialmente en países en desarrollo. ¹²

Las principales patologías relacionadas a la deficiencia de vitamina D son de tipo óseo, esto es debido a que la vitamina D es la principal reguladora de la cantidad y calidad del sistema óseo (gracias a la regulación del calcio), esto se ve manifestado debido a que disminuye la reabsorción ósea por medio de la PTH y las citocinas. También tiene influencia directa sobre las células osteoblásticas y su cantidad las cuales regulan la neo-formación ósea, y su remodelado, mediante la síntesis proteínica de la matriz del hueso. ¹⁵

Entre las principales consecuencias de la deficiencia de esta vitamina podemos distinguir tres patologías principales y comunes:

- Raquitismo principalmente en niños
- Osteoporosis principalmente en adultos
- Osteomalacia. ^{26,8}

4.3.1 Raquitismo.

Se trata de una de las patologías más comunes consecuentes a la deficiencia de vitamina D conocidas y estudiadas. Desde el siglo XVII, el raquitismo fue una patología muy frecuente en Europa, afectando principalmente a niños de escasos recursos, Las primeras descripciones de esta enfermedad se generaron gracias a las observaciones realizadas por los ingleses Daniel Whistler y Francis Gilsson su mayor incidencia se registró durante la época revolución industrial en el siglo XX, y fue durante ese periodo que los investigadores la comenzaron a reconocer como un problema de salud pública, tiempo después se observó que gracias a suplementos realizados a base del aceite de hígado de bacalao y la exposición a la luz solar los síntomas de esta enfermedad remitían, gracias a esto la mayoría de casos de raquitismo prácticamente desaparecieron de los países industrializados. ^{8,15}

El raquitismo se puede clasificar en tres tipos de acuerdo a su etiología

- Raquitismo carencial: carencia exógena de vitamina D, carencia endógena de vitamina D, carencia de malabsorción de calcio y fósforo
- Raquitismo primario: defecto congénito de la 1-hidroxilación, resistencia congénita a la acción del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
- Raquitismo secundario: Insuficiencia renal, crónica, osteodistrofia renal, Raquitismo oncológico déficit de fosfato.
- Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X
- Trastornos tubulares
- Acidosis tubular renal.

Los principales síntomas de esta enfermedad durante sus primeras fases de manifestación, son los clásicos de cualquier afectación ósea: dolor, deformidad, astenia y adinamia. También se observa que la excreción de calcio esta disminuida y la reabsorción del fósforo es baja. ^{12,15, 34}

El diagnóstico de laboratorio para la confirmación de raquitismo, típicamente arroja que existe hipocalcemia e hipofosfatemia, así como un aumento en suero por parte de la fosfatasa alcalina.¹⁵

La enfermedad, comúnmente es dividida en tres etapas:

La primera de estas etapas se caracteriza por osteopenia e hipocalcemia, que puede ser subclínica o clínica, por lo general esta hipocalcemia pasa desapercibida, la cual avanza y se incrementa en la fase secundaria.^(12,34)

En la segunda etapa de la enfermedad se puede observar un aumento de PTH, esto provoca un aumento de las concentraciones de calcio en el hueso, para poder compensar la hipocalcemia, mostrada durante la primera fase del hueso.^{12,34}

La matriz de colágena tiende a ser hidratada cuando no es mineralizada, lo anterior causa que la cortical ósea se expanda hacia afuera, provocando dolor que es captado por las fibras sensitivas que se encuentran alrededor de la cortical ósea.^{12,34}

Durante la última etapa de la enfermedad los problemas de hueso se vuelven más evidentes e incluso estos alteran su morfología natural, reaparece una deficiencia de calcio provocando una baja en la calidad de la matriz ósea.
^{12,34}

Los signos más comunes de raquitismo pueden tener diversos grados de variabilidad, incluyen el ensanchamiento de los cartílagos de las muñecas y los tobillos, la prominencia de las uniones condrocostales (lo que se conoce como rosario raquíptico), el cierre de las fontanelas craneales, y el abombamiento frontal, reducción en el crecimiento general.^{12,34}

En cuanto al ámbito odontológico se pueden observar anomalías como retraso en la erupción dentaria y en la odontogénesis, como lo sería

hipoplasia del esmalte el cual puede generar susceptibilidad a la caries y por ende problemas infecciosos. ^{12,34}



Figura 12 Radiografía que muestra la deformidad ósea producida por el raquitismo. ⁶⁰

Actualmente el raquitismo se considera una enfermedad importante, en aumento, especialmente en los países que se encuentran aún en desarrollo, es un trastorno esquelético, que se caracteriza por la falta de mineralización del hueso y el cartílago mientras se encuentra en crecimiento. ^{35,34}

4.3.2 Osteoporosis.

Se trata de la enfermedad metabólica ósea más común en la población mundial, es definida como una patología que se caracteriza por la disminución de la masa ósea y con deterioro en su arquitectura microscópica, esto debido a la pérdida de conexión y/o adelgazamiento de las trabéculas óseas lo cual genera una fragilidad del hueso grave que conlleva a fracturas recurrentes. El NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, define la osteoporosis como un trastorno esquelético. ³⁶

Los signos clínicos de la osteoporosis más importantes, son las fracturas desencadenadas a causa del debilitamiento generado en los huesos. ³⁶

Las principales fracturas asociadas a esta enfermedad son: fractura vertebral, de fémur, fractura de Colles, fractura del Húmero proximal y fractura costal. ³⁶

Una de las finalidades principales en el tratamiento de la osteoporosis consiste en evitar las fracturas que la enfermedad desencadena, ya que son la principal complicación, este tratamiento debe ser reforzado por la modificación de hábitos que pudieran resultar nocivos, como el fumar, el aumento de la actividad física y la ingesta moderada de alcohol, sin embargo, es importante remarcar que el tratamiento de la osteoporosis no es solamente consistente en la ingesta de fármacos como generalmente se piensa así mismo en la actualidad la terapéutica farmacológica resulta de mucha utilidad y hoy en día el enfoque principal de estos fármacos constituye la prevención de fracturas. ³⁷

El aporte de calcio es común y muy necesario en la dieta de los pacientes que padecen osteoporosis, se utiliza con la finalidad de obtener cantidades entre 1-1.5 g/día de ese elemento, evidentemente es también necesaria la suplementación de vitamina D entre los requerimientos nutricionales para la absorción del calcio. ¹⁵

Para esto las dosis más comúnmente recomendadas de esta vitamina en este tipo de pacientes oscila entre 800-1.000 UI/Día, sin embargo la creciente evidencia de que pacientes aparentemente sanos, presentan niveles inferiores a los 30 ng/ml de 25(OH)D hace pensar que para los pacientes osteoporóticos alcanzar estos niveles es todavía más difíciles. ^{15,18}

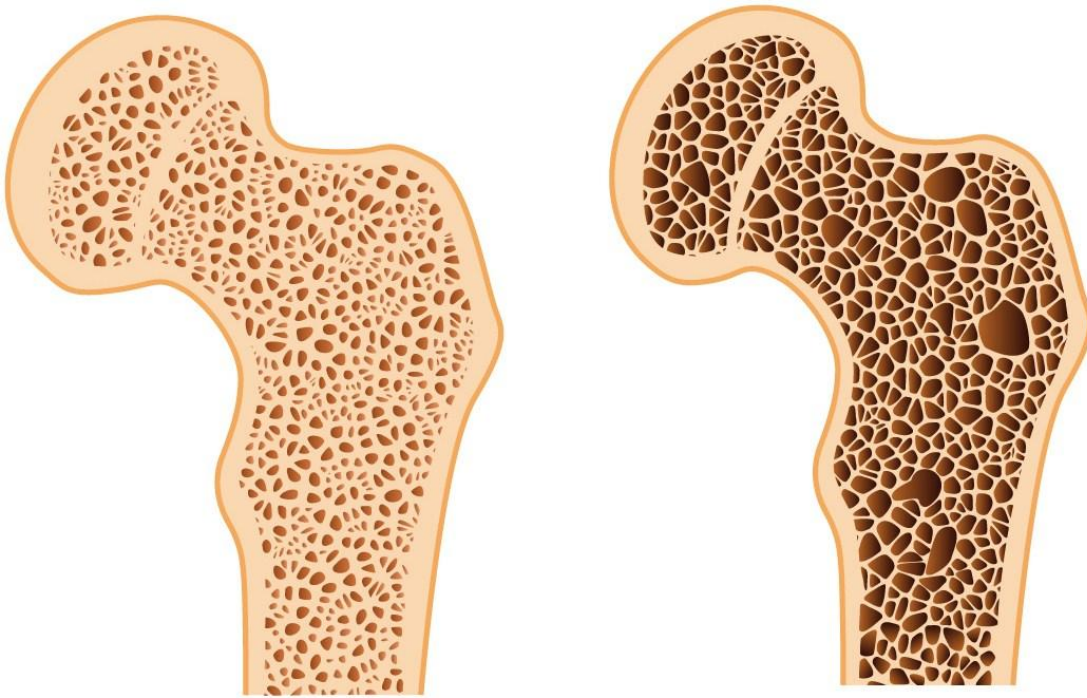


Fig. 13 Diferencias entre un hueso osteoporótico y un hueso sano. 61

La osteoporosis actualmente es considerado un problema grave en la población mundial, debido a las consecuencias tanto económicas , sanitarias y de asistencia ya que la incidencia de fracturas consecuentes se ha visto en aumento y no solo en personas de edad avanzada, sino también en personas relativamente jóvenes que se encuentran profesionalmente activas.

38

Un ejemplo de esto es una investigación realizada en España que reportó que durante 1995, que el costo derivado de las complicaciones generadas por osteoporosis era estimado en 18 millones de euros y en la actualidad se sabe que puede ser superior a 25 millones, lo anterior sin contar los riesgos sanitarios consecuentes. 38

En nuestro país se estima que los factores de riesgo pueden ser clasificados de dos tipos:

Inherentes al hueso: masa ósea, macroarquitectura, recambio óseo y microfracturas.

Extra-esqueléticos: algunos de estos pueden ser modificables y otros no, por ejemplo, la genética, dentro de los factores que pueden ser corregidos destacan: la dieta, la falta de actividad física, uso de fármacos y presencia de hábitos nocivos (uso desmesurado de alcohol y tabaco). ³⁸

Algunas de las estrategias de prevención de esta enfermedad incluyen un aporte adecuado de calcio y vitamina D la cual se recomienda que se obtenga mediante la luz solar, sin necesidad de administración de suplementos nutricionales. ³⁸

4.3.3 Osteomalacia.

Etimológicamente la palabra significaría hueso blando, es definida como una enfermedad metabólica ósea que tiene como principal característica la alteración en la mineralización del hueso, lo cual genera el ablandamiento de los huesos, los cuales tienden a inclinarse e incluso a fracturarse. ^{35,29}

El déficit de vitamina D es considerada la principal causa de esta patología ósea, sin embargo, se considera que existen también, otros agentes causales, como son: hipofosfatemia y mal absorción intestinal de calcio. ³⁵

Esta patología afecta principalmente a adultos y algunos de sus signos más frecuentes son: dolor óseo, debilidad muscular y dificultad para caminar, esto último es lo más grave, ya que impide a los pacientes realizar actividades cotidianas normales. Otros síntomas pueden ser fatigabilidad, dolor lumbar y de caderas y consecuentemente existen fracturas especialmente de pelvis costillas y escápula. ¹⁵

Los resultados de las pruebas realizadas en el laboratorio arrojan los mismos resultados que los obtenidos con el raquitismo en cuanto a los niveles de 25(OH)D, por otra parte las radiografías muestran osteopenia, y una nitidez baja en la cortical de los huesos lo que indicaría una baja densidad de la masa ósea. La hormona paratiroidea se encuentra en niveles superiores a los normales. ¹⁵

La histología muestra un enorme volumen de tejido osteoide no mineralizado, por su parte los osteoclastos son abundantes, esto genera una rápida resorción ósea sin embargo, no existe una regeneración del hueso al mismo ritmo lo que produce un aumento en la fragilidad del hueso. ¹⁵

CAPÍTULO 5 Embarazo.

5.1 Definición.

Se define como embarazo al estado fisiológico que se inicia con la fecundación y termina con el nacimiento del producto y parto. ³⁹

Según la OMS el embarazo tiene su inicio con la implantación, la cual a su vez da comienzo cuando el blastocito se une a la pared del útero, esto tiene lugar unos 5 a 6 días posteriores a la fecundación, y para ello el blastocito atraviesa el endometrio para invadir el estroma, el proceso de implantación finaliza cuando el defecto creado por el blastocito en el estroma se cierra, esta acción se conoce como nidación, comenzando el embarazo propiamente dicho. ⁴⁰

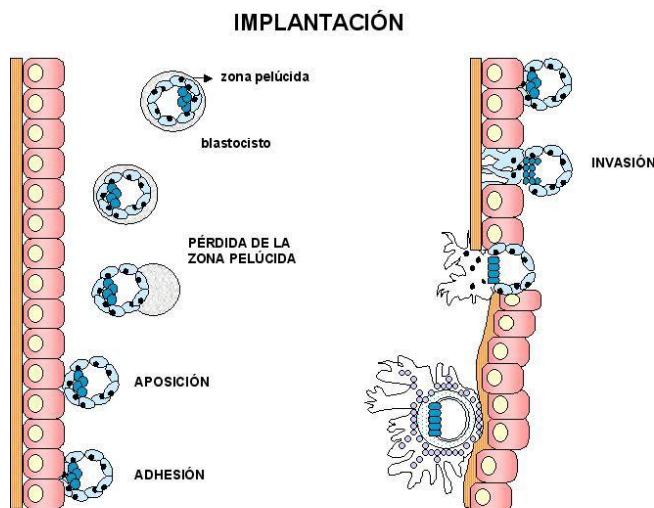


Fig.14 Implantación del ovocito. ⁴¹

En promedio la duración del embarazo, es de aproximadamente 280 días o lo que equivale a 40 semanas, esto se calcula a partir del primer día del último periodo menstrual que presente la mujer, sin embargo se han

realizado estudios que arrojan una desviación estándar en cuanto a la duración del embarazo de 13 días.⁴¹

5.1.1 Diagnóstico del embarazo.

Los métodos más comúnmente utilizados para el diagnóstico del embarazo, suelen ser pruebas urinarias caseras, con posterior confirmación mediante prueba sanguínea y urinaria de laboratorio. ⁴¹

Las pruebas de laboratorio son enfocadas a buscar la presencia de la hormona Gonadotropina Coriónica Humana (HCG). ⁴¹

Esto es posterior a la presencia de signos y síntomas, clásicos del embarazo:

- Náuseas
- Vómito
- Ausencia de menstruación
- Somnolencia
- Astenia y adinamia moderadas.

Entre las pruebas radiográficas de apoyo confirmatorio, destaca la ultrasonografía pélvica (USG). ⁴¹

Durante este periodo temporal, el producto mantiene un fenómeno de crecimiento constante hasta su completa maduración, después de la cual, el producto está listo para nacer. ⁴¹

NUTRICIÓN DEL PRODUCTO.

La nutrición del producto es necesaria, por lo que la placenta es el órgano que el feto utiliza como fuente esencial para ello. Entre la madre y el feto no existe un transporte físico de oxígeno y nutrientes, así como tampoco de desechos metabólicos, No hay comunicación directa entre la sangre fetal y la

materna. El transporte bidireccional depende sobre todo de los procesos que permiten o favorecen el transporte de las sustancias que requiere el feto. ⁴¹

5.2 Etapas del embarazo.

Bajo consenso médico es acostumbrado, dividir el embarazo en tres periodos de tres meses calendario, con la finalidad de un mejor control prenatal. ⁴¹

Se considera que el primer trimestre comprende desde la primer semana hasta la semana 14 , por otro lado el segundo trimestre abarca desde la semana 14 hasta la semana 28 y finalmente el tercer trimestre comprende desde la semana 29 hasta la semana 40 - 42. ⁴¹

Es importante remarcar que algunas de las complicaciones más comunes del embarazo, son características de cada trimestre, por ejemplo, la mayoría de los trastornos hipertensivos en las mujeres, causados por el embarazo, son diagnosticados durante el tercer trimestre. ⁴¹

5.2.1 Primer trimestre.

Al poco tiempo de ocurrida la fecundación, se forman las vellosidades coriónicas primitivas las cuales se desarrollarán para formar lo que comúnmente se denomina como embrión. ⁴¹

Al inicio de la tercera semana posterior a la fecundación, se inicia un periodo conocido como periodo embrionario el cual tiene una duración aproximada de 8 semanas, durante este lapso el embrión comienza la formación de los órganos internos, proceso que se conoce como organogénesis. Durante este periodo el disco embrionario se define, el pedículo corporal, ya es diferenciado y el saco coriónico mide casi 1 centímetro de diámetro. ⁴¹

Durante la cuarta semana se forma en el embrión el aparato cardiovascular, así que durante este periodo se comienza a dar la circulación dentro del embrión. ⁴¹

También durante esta semana se originan las extremidades, esto da inicio gracias a la activación de células mesenquimatosas del mesodermo somático de la placa lateral. El estímulo inicial en las células, aún es desconocido, sin embargo, es también en este periodo que ocurre la primera manifestación del esqueleto óseo, esto mediante la condensación de células mesenquimáticas en el centro de la parte proximal de la yema del miembro formando un molde del precartilago. ⁴²

Para el término de la cuarta semana, el saco coriónico mide entre 2 y 3 centímetros y el embrión medirá entre 4-5 mm de longitud. ⁴¹

En la sexta semana, los moldes cartilaginosos se condrifican para formar moldes de cartílago hialino. ⁴²

Al concluir la sexta semana que sigue a la fecundación, el embrión mide de 22 a 24 milímetros de longitud y la cabeza es bastante grande en comparación con el tronco, para este periodo el corazón ya se ha formado por completo y es completamente funcional, también es posible observar que las extremidades presentan dedos y artejos, además de que los brazos se flexionan con los codos. ⁴¹

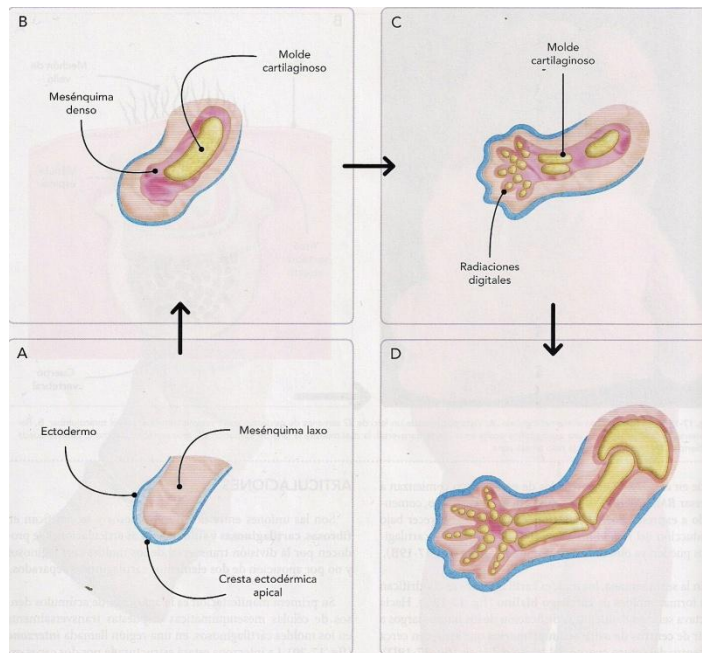


Fig. 15 Desarrollo óseo de las extremidades. 42

TIPOS DE OSIFICACIÓN.

El proceso de osificación se puede clasificar en dos tipos : la endocondral y la intramembranosa, cuya diferencia radica en que la primera, la formación de hueso va precedida por la formación de un cartílago y en la segunda la constitución del tejido óseo se realiza directamente a partir del tejido mesenquimático. 42

OSIFICACION ENDOCONDRAL.

Da inicio con la condensación del mesénquima continuará con la formación del molde cartilaginoso que se forma por condrocitos hasta su apoptosis, sucedida por angiogénesis y reclutamiento de osteoblastos para la mineralización del hueso este tipo de osificación se da principalmente en huesos largos . 42

OSIFICACIÓN INTRAMEMBRANOSA

Se da en la mayoría de los huesos planos del cuerpo, inicialmente las células mesenquimatosas, se condensaran y se diferenciaran en osteoblastos , los cuales establecen lo que se conoce como centro de osificación primario o osteoide . La formación del tejido oseteide vendrá secundada por su mineralización (calcificación), con lo cual los osteoblastos, se convertirán en osteocitos. Para el caso de los huesos del cráneo, estos quedaran conformados por dos tablas compactas de tejido óseo. ⁴²

DESARROLLO DENTARIO.

El primer signo de desarrollo dentario se da también durante la sexta semana, este consiste en la aparición de una banda continua de engrosamiento ectodérmico a lo largo de las futuras crestas alveolares dentro del estomodeo (cavidad oral primitiva) en cada uno de los maxilares , aquí las células basales se mutiplican, y se produce una condensación de células mesenquimatosas junto al epitelio, posteriormente el epitelio prolifera e invade el tejido mesenquimatoso, esto para la formación de una especie de lamina de epitelio que tiene forma de herradura que se denomina banda epitelial primaria, el borde de esta banda se divide en dos procesos de los cuales el mas externo, se denomina lamina, vestibular y desarrolla el futuro surco vestibular, por otro lado, el mas interno se denomina lámina dentaria y constituye el primordio de la porción ectodérmica de los dientes. ⁴³

Poco después de constituirse la lámina dentaria, a lo largo de esta se forman protuberancias, éstas presentan una proliferación de células epiteliales que formarán el órgano del esmalte. ⁴³

Los primeros esbozos dentarios que aparecen son los del segmento anterior de la mandíbula (incisivos), y el comienzo del resto de los dientes se da a partir del segundo mes. ⁴³

BROTE O YEMA

Cada diente se desarrolla entre la séptima y octava semana, a partir de un brote dentario, que está compuesto por el órgano del esmalte, derivado del epitelio oral. Las células periféricas de dicho órgano son columnares y bajas y además están agrupadas. Por otro lado el núcleo es consistente en células poligonales rodeadas de células mesenquimales adyacentes las cuales rodean la punta proliferativa del órgano del esmalte. Esta condensación da lugar a la papila dentaria y el saco dentario. ⁴³

CASQUETE

A partir de entre la novena y treceava semana, conforme las células epiteliales del órgano del esmalte continúan proliferando, la condensación de células mesenquimatosas, se incorpora a la base de una estructura folicular que se denomina estadio de casquete en la formación de los dientes. Las células periféricas dispuestas a lo largo de la convexidad del órgano del esmalte constituyen la capa del epitelio externo del esmalte, por su parte las dispuestas en la cara interna del esmalte corresponden al epitelio interno del esmalte. Las células poligonales de su interior se convierten en el retículo estrellado. En el centro del órgano esmalte las células se agrupan y forman una protuberancia o nudo del esmalte. Las células de la papila dentaria, que se hallan parcialmente englobadas por la porción invaginada del epitelio interno del esmalte sufren frecuentes divisiones, durante este periodo las células mesenquimatosas periféricas se engrosan. ⁴³

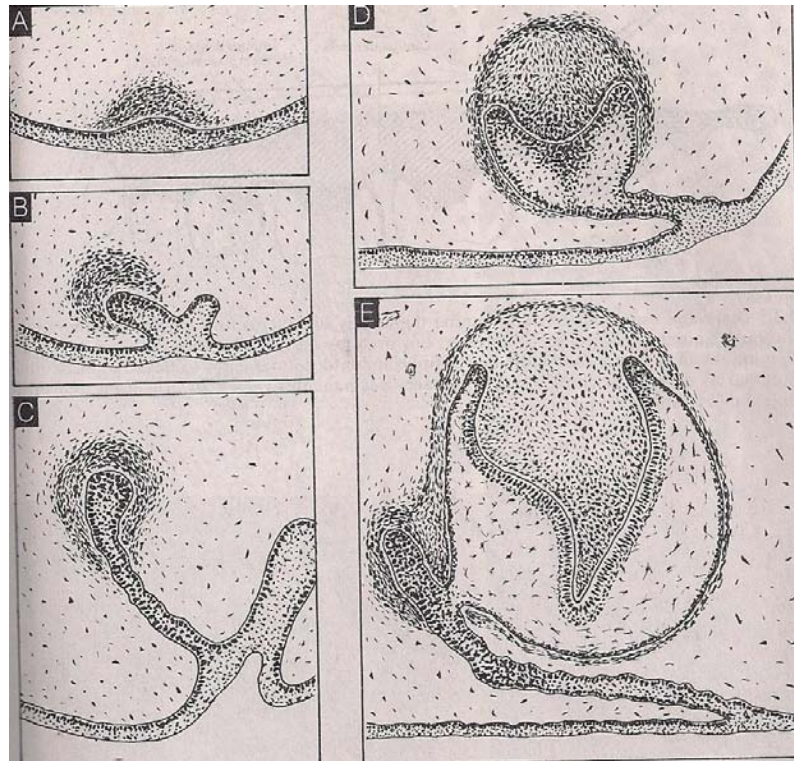


Figura 16. Estadios del desarrollo A) se forma la banda de epitelio con células mesenquimatosas alrededor B) la banda epitelial genera la lámina dental dentro del conjunto de células mesenquimatosas C) aumento de tamaño de la lamina dental por el lado bucal estadio de brote D) las células ectodérmicas han proliferado y forman el casquete encima de las células mesenquimatosas E) las células ectodérmicas han continuado creciendo dando lugar al órgano del esmalte con forma de campana. ⁴³

Durante la octava semana comienza también la osificación de los huesos largos, gracias a los centros de osificación primarios, que aparecen cerca de lo que será el cuerpo del hueso (diáfisis), posteriormente se desarrollan los centros de osificación secundaria, el primero de estos es la rodilla en los huesos largos estos centros de osificación se encuentran en la epífisis. Cabe resaltar que mientras los centros secundarios y primarios no osifiquen y se unan queda entre ellos una banda de cartílago activo. ⁴³

5.2.2 Segundo trimestre.

La mayoría de los embriólogos coinciden en que en el mismo punto en que termina el periodo embrionario entre la octava semana y la décima, comienza el periodo denominado fetal, durante el cual el embrión ahora llamado feto tiene casi 4 cm de longitud, durante este periodo su desarrollo solo consta del crecimiento y la maduración de las estructuras que previamente formó durante su periodo de maduración. ⁴¹

Durante la semana 16 de la gestación el feto presenta una longitud céfalo caudal de 12 centímetros y pesa alrededor de 110 gramos. Por otro lado a partir de la 14 semana el feto ya presenta genitales. ⁴²

DESARROLLO DENTARIO

CAMPANA

Entre la catorceava y décima octava semana aumenta el crecimiento del casquete dentario, la invaginación tapizada por el epitelio interno del esmalte se hace más profunda y el brote cervical del órgano del esmalte continúa creciendo, esto tiene una similitud morfológica a una campana y de ahí su nombre. Durante este periodo se produce la diferenciación celular entre el epitelio dental interno y el ectomesénquima, el ectomesénquima envía señales para que las células que están en el epitelio del esmalte se diferencien en preodontoblastos, células que son formadoras de dentina. ⁴³

A partir de la semana 20 de gestación el feto pesa alrededor de 300 gramos, a partir de este punto el feto se mueve casi cada minuto y está activo al 10-30% de las veces, comienza a presentar cabello y la piel se vuelve menos transparente. ⁴¹

A partir de la semana 24 el feto pesa casi 630 gramos, su piel es arrugada en términos comparativos la cabeza es grande junto al cuerpo y muestra características como cejas y pestañas, ha concluido el periodo canalicular del desarrollo pulmonar durante el cual hay crecimiento de bronquios y bronquiolos, sin embargo, el sistema respiratorio es aún inmaduro. ⁴¹

5.2.3 Tercer trimestre.

Este tiene inicio a partir de la vigésimo octava semana, se tiene una longitud de la cabeza a la rabadilla de casi 25 centímetros el feto pesa alrededor de 1.100 gramos, la piel es delgada y roja y está cubierta por vernix caseosa a este punto el feto puede sobrevivir si naciese de forma prematura, con una posibilidad del 90% siempre y cuando no presente alteraciones neurológicas.⁴¹

Desde la semana trigésima segunda de la gestación el feto ha alcanzado una longitud de casi 28 cm con un peso de 1.800, su piel muestra aún una coloración rojiza. ⁴¹

Conforme madura hacia la trigésima sexta semana la longitud total es de casi 32 centímetros y el peso cercano a 2.500 gramos, el cuerpo es más redondeado gracias a los depósitos de tejido adiposo por lo que sus arrugas desaparecen. ⁴¹

A partir de la semana 40 de gestación, el feto generalmente termina su desarrollo, presenta una longitud céfalo caudal de 36 centímetros y un peso de 3.400 gramos. ⁴¹

Después de esta semana se considera que el feto se encuentra maduro y preparado para nacer aunque pueden existir variaciones en el tiempo de entre 1 y 2 semanas. ⁴¹

CAPÍTULO 6

Deficiencia de vitamina D en el embarazo.

6.1 Prevalencia de la deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas.

La OMS actualmente considera a la mujer en estado de embarazo, como un grupo de riesgo para padecer hipovitaminosis D puesto que durante este estado la mujer experimenta cambios hormonales, que incluyen a las hormonas directamente relacionadas con el metabolismo óseo, entre ellas la vitamina D. ²⁸

Gracias a algunos estudios se tiene evidencia de que existe una deficiencia creciente de vitamina D en mujeres embarazadas de todas las latitudes geográficas, La OMS considera que esto es un problema grave ya que desde hace mucho tiempo se tiene reconocida la importancia de esta vitamina en el desarrollo y crecimiento del sistema óseo del feto y los posibles riesgos que implica para la futura vida del feto. ²⁸

En países como Estados Unidos, Asia, Medio Oriente y Oceanía, se han reportado prevalencias de deficiencia de vitamina D en neonatos de entre 15-17 ng/ml, en un 10-90% de los neonatos (dependiendo de la región a estudio) estos resultados fueron observados principalmente en niños pertenecientes a la raza negra. ¹⁵

La deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas de Estados Unidos es de entre 5-50% y es considerado un problema de salud pública en ese país, lo anterior es de acuerdo con la Encuesta Nacional de Nutrición y salud de Estados Unidos. ⁴⁵

En otro estudio realizado por Rodríguez Dhelí y Cols. ⁴⁰ en el norte de España durante el cual, se examinaron los niveles séricos de 25(OH)D3 en

mujeres embarazadas, mediante el uso de la técnica de cromatografía, líquida de alta resolución, se observó que la concentración media fue de 27,7 ng/ml (6,4-69,5 %). Un 27.4 % de los gestantes presentaban niveles deficientes de 25(OH)D₃, mientras que un 35.5% presentó una insuficiencia de esta vitamina. mientras que los niveles sérico fisiológicos durante el embarazo de 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) se encuentran aumentados y se incrementan progresivamente, hasta el tercer trimestre pudiendo alcanzar el doble de nivel. ^{15, 39}

De acuerdo con estudio realizado en 2008 entre 200 mujeres europeas de raza blanca y 200 de raza negra, inmigrantes desde Asia, arrojó que hasta un 50% de las madres y sus neonatos presentaban deficiencia de vitamina D. ⁴⁵

Se considera que los estudios para la determinación de prevalencia del déficit de vitamina D en embarazadas arrojan resultados diversos a nivel global, esto es debido a los factores típicos que pueden desarrollar el déficit, además a algunos factores variables en los estudios realizados como: trampas en la interpretación, el diseño del estudio, la técnica usada, el régimen de suplementación usado etc. ¹⁵

6.1.1 Dosis recomendadas.

Las dosis recomendadas, para la suplementación de vitamina D en el embarazo suelen ser muy variadas, debido a la población de estudio y algunos factores como la latitud geográfica. ¹⁵

La dosis ideal deberá determinarse con el objetivo de alcanzar la concentración suficiente en suero de 25(OH) D, sin embargo, debe de considerarse que el resultado obtenido en suero, puede verse afectado en pocos días aun cuando se tratara de dosis de suplementación altas. ¹⁵

Esto indica que también la duración de dicha suplementación es un factor determinante, para la concentración sérica de vitamina D, a pesar de esto se ha demostrado que grandes cantidades administradas durante cierto periodo de tiempo (meses o semanas) tienen un cierto potencial benéfico para el desarrollo óseo del producto. ^{44,46}

Sin embargo, los estudios observacionales realizados con el objetivo de observar los potenciales benéficos de la vitamina D durante el embarazo, son discordantes con los ensayos de intervención para poder administrar I a dosis adecuada, estas discordancias aún no son esclarecidas del todo, esto es debido a falta de estudios que determinen las consecuencias a largo plazo del déficit de vitamina D. ^{44,46}

A pesar de todo la Endocrine Society en Estados Unidos en su guía publicada en 2011, recomienda para la mujer embarazada una ingesta mínima de entre 600-800 UI/día, durante al menos ocho semanas (47)

Por otro lado, la OMS recomienda que las dosis adecuadas para mujeres embarazadas, son las recomendadas por la IOM de Estados Unidos 20 ng/ml o 200 UI/día. ¹⁶

6.2 Manifestaciones óseas y sistémicas relacionadas a la deficiencia de vitamina D.

Durante el embarazo y la lactancia las necesidades de vitamina D y por ende el metabolismo del calcio se ven modificados, esto con la finalidad de generar una correcta mineralización en los huesos del feto, cabe remarcar que durante el primer trimestre el feto puede presentar requerimientos de calcio de entre 2-3 mg. ⁴⁸

6.2.1 En la madre.

En los países en desarrollo, las complicaciones del embarazo son la principal causa de mortalidad, entre las cuales se encuentra la preeclampsia, (casi cerca del 12% de las muertes de la madre durante el embarazo, se deben a esta complicación). ⁴⁹

La preeclampsia es una complicación de la mujer embarazada que se caracteriza por hipertensión (entre 140/90 mmHg), proteinuria (300mg en 24 horas o incluso 1 gr /L) y que principalmente aparece después de la vigésima semana de gestación. ⁴⁹

Esta complicación afecta alrededor del 5% de los embarazos y se presenta en mayor cantidad (casi duplicando) en mujeres que tienen su primer embarazo, es importante reconocer que el espectro de esta complicación es variable de muchas formas: desde una complicación sistémica leve, hasta una falla multi-orgánica grave, que puede desencadenar convulsiones, esta complicación puede persistir incluso hasta 1 mes después del parto. ⁴⁹

El déficit de esta vitamina durante el embarazo no sólo es asociado a problemas de preeclampsia, también se ha demostrado su implicación en diabetes gestacional, infertilidad posterior y aumento de cesáreas y partos prematuros. ⁴⁹

Existen investigaciones donde se ha evaluado la suplementación con otros nutrientes y vitaminas, los cuales han arrojado resultados poco satisfactorios, destacando que los mejores resultados son obtenidos con suplementaciones de vitamina D3. ⁴⁹

Diversas investigaciones han demostrado que la suplementación con vitamina D3 incrementa de forma rápida los niveles de 25(OH) D3. ⁴⁹

Por ejemplo en un estudio donde se valoró el riesgo de preeclampsia de acuerdo al tiempo de suplementación con vitamina D3 (600-800 UI/Día). Se encontró que mujeres que tomaron suplementos de vitamina D3 mostraron un 25% y 29% de reducción de riesgo en comparación a aquellas que nunca usaron suplementación con vitamina D. ⁴⁹

Por otra parte en otro estudio realizado por Sánchez y cols. donde se busco la relación de la ingesta de vitamina D con la presencia de preeclampsia en mujeres primigestas que acudieron a la Universidad de Nuevo León, México, se observo que en las, en pacientes que tuvieron una ingesta menor a 200 UI/Día existió un aumento de hasta un 58.7% de preeclampsia, mientras que pacientes que mantuvieron una dieta con un mayor cantidad de vitamina D presentaron un 29.5% de riesgo de padecer preeclampsia, por lo que este estudio concluye que existe una relacion entre los niveles séricos bajos de vitamina D y el aumento de padecer preeclampsia. ⁴⁹

6.2.2 En el feto.

Se sabe que los efectos de la deficiencia de vitamina D en la madre, suelen tener consecuencias principalmente circulatorias, sin embargo, el feto es principalmente susceptible a las deficiencias de esta vitamina, especialmente en las etapas tardías de su desarrollo posteriores al periodo embrionario, cuando existen mayores requerimientos de calcio y de esta vitamina. (50)

La disponibilidad de la vitamina D es un factor determinante para el desarrollo del hueso en el feto, ya que tiene una influencia entre los osteoclastos y osteoblastos. ⁵⁰

Un feto humano puede presentar requerimientos de calcio en un rango promedio de 30 gramos, esto durante el tercer trimestre ya que es en este periodo donde incluso llega a acumular hasta un 80% del mineral. ⁵⁰

Sin embargo las principales fuentes de este mineral para un adulto, como lo son los riñones, el esqueleto y los intestinos, no son fuentes de calcio en un feto, por lo que los obtiene de la placenta, la cual es capaz brindarle calcio, aún cuando exista concentraciones bajas en la circulación de la madre. ⁵⁰

Para obtener 30 gramos de calcio, la placenta es capaz de transmitirle al feto entre 120 y 150 miligramos por día, especialmente entre las semanas 35 y 38. ⁵⁰

Los intestinos comienzan a ser la principal fuente de obtención de vitamina D después del nacimiento, esto es activado por una baja de concentración de la vitamina D sérica en el momento del nacimiento, seguido por procesos como el aumento de los niveles de PTH. ⁵⁰

Durante la vida uterina el feto depende totalmente de las concentraciones de calcio que la madre presente, el 25(OH)D debe atravesar la placenta para llegar al feto, sin embargo si la madre presenta una deficiencia de esta vitamina, el feto también puede presentarla. ⁴⁵

Otros estudios, reportan que los riesgos para padecer osteoporosis y fracturas posteriores e incluso osteomalacia, pueden comenzar en la vida intrauterina influenciados por el consumo de vitamina D, acorde con estos la cantidad de vitamina D en la placenta es un factor determinante del desarrollo óseo en el feto. ⁴⁶

Además los datos para determinar la regulación de calcio y vitamina D son escasos y limitados, por lo que gran parte de éstos están limitados sólo a las concentraciones de vitamina D en la placenta. ⁵⁰

6.3 Manifestaciones odontológicas de la deficiencia de vitamina D.

Son escasos los estudios que determinen con énfasis severo las manifestaciones odontológicas de la deficiencia de vitamina D sin embargo se sabe que algunas de las alteraciones dentales, comúnmente mas relacionadas al déficit de esta vitamina son, el retardo en la erupción dental, la hipoplasia del esmalte y mayor susceptibilidad a caries dental, las anteriores alteraciones son consecuentes a alteraciones de origen sistémico como el raquitismo. ^{34,47}

6.3.1 En el feto.

El desarrollo dental del feto puede verse afectado, como alteración secundaria a un problema principalmente del tipo óseo, desencadenado por un déficit de vitamina D, sin embargo los estudios concluyentes sobre las manifestaciones odontológicas del déficit de vitamina D aun son muy limitados. ³⁴

Dentro de las alteraciones dentales que pueden surgir como consecuencia al déficit de vitamina D, destacan: el retraso de la erupción dental, alteraciones del esmalte debido a una deficiente mineralización generalmente hipoplasia, esto posteriormente se convierte en un factor para desarrollar susceptibilidad a la caries dental. ³⁴

Retraso en la erupción

Se trata de un trastorno de erupción donde, los dientes prolongan su erupción más allá, en relación al intervalo de edad normal de erupción, esta patología es comúnmente asociada a raquitismo, el cual a su vez es asociado a déficit de vitamina D. ⁵¹

Hipoplasia del esmalte

Es una alteración que se asocia a una disminución de la cantidad de esmalte por poca producción por parte de los ameloblastos y que altera su grosor, sus presentaciones pueden ser en Forma de hoyos, con características variables: únicos o múltiples, planos o profundos, únicos o difusos. ⁵²

La formación del esmalte requiere de dos fases: la de depósito de matriz orgánica y la de mineralización, un trastorno en la acumulación de matriz orgánica originará hipoplasia. ⁵¹

Las alteraciones del esmalte, también pueden ser desarrolladas como consecuencia de una carencia nutricional, dependiendo de su severidad esta puede presentarse, localmente o de manera generalizada en todos los dientes, La hipoplasia del esmalte consecuente al déficit de vitamina D comúnmente es de tipo foveal, y es clínicamente indiferenciable de las hipoplasias causadas por enfermedades de tipo exantemático, como sarampión, varicela, y escarlatina. ⁵¹

Algunos estudios demuestran que los niños que nacieron prematuramente, son más susceptibles a presentar hipoplasia del esmalte, debe recordarse que la preeclampsia consecuente al déficit de vitamina D, es un factor de riesgo para el parto prematuro. ^{51,49}



Fig.17 Hipoplasia del esmalte por estado carencial de vitamina D. ⁵¹

Caries Dental

Se trata de una enfermedad crónica de etiología, multifactorial , que se relaciona con factores como: la dieta y la presencia de bacterias intraorales, (comúnmente el *S. Mutans*) el tipo de saliva etc, ⁵¹

La caries es el resultado de la interacción de los desechos metabólicos de microorganismos, los cuales tienen un ph generalmente ácido, los cuales producen la desmineralización de los prismas de hidroxapatita del esmalte.⁵¹

Esta afectación se puede desarrollar en cualquier superficie del diente produciendo la destrucción gradual de sus estructuras (5).

La hipoplasia consecuente del déficit de vitamina D es considerada como un factor para desarrollar caries posteriormente. ^{51,55}

Dentina globular

Actualmente se sabe que pueden existir otros problemas dentales consecuentes a raquitismo asociado a deficiencia de vitamina D como lo son defectos estructurales histológicos en la dentina, estas anomalías dentales se caracterizan por cámaras pulpares alargadas, y por presentar áreas interglobulares de dentina (los cuales sirven para la entrada de

microorganismos a la cámara pulpar) además de calcosferitas las cuales son depósitos minerales, alrededor del tejido pulpar , estos defectos pueden provocar que la mas mínima abrasión debido a que permiten la aparición de dentina no mineralizada y consecuentemente generen una exposición púlpar.⁵⁵

Abcesos dentales.

Uno de los principales problemas dentales generados por raquitismo (especialmente el de tipo hipofosfatémico resistente a vitamina D) es la presencia de abscesos dentales que afectan a varios dientes temporales principalmente y los cuales se relacionan a la presencia de dentina globular esto debido a su fragilidad lo que permite el acceso de microorganismos hacia los tejidos pulpares y consecuentemente la aparición de dichos abscesos debido a la gran presencia de túbulos dentinarios de mayor amplitud. ⁵³

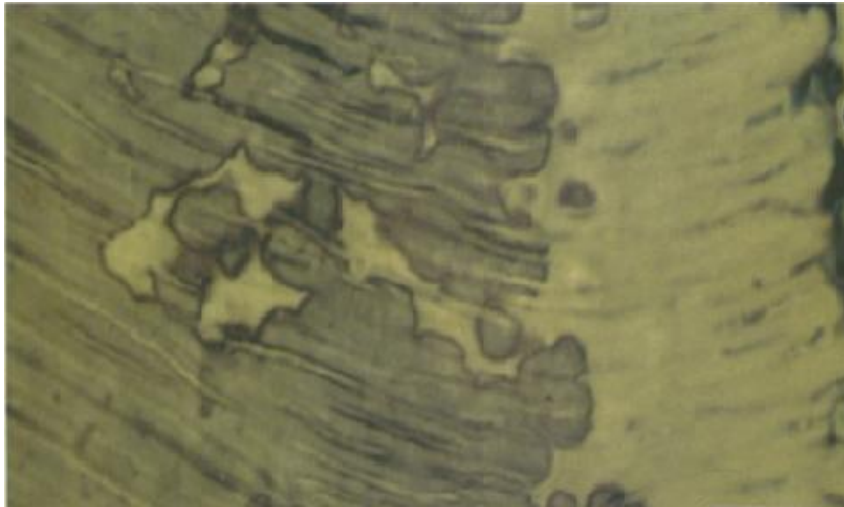


Fig. 18 Microfotografía de un corte histológico de un diente de paciente con raquitismo, se aprecian las calcosferitas y la dentina no mineralizada. ⁵²

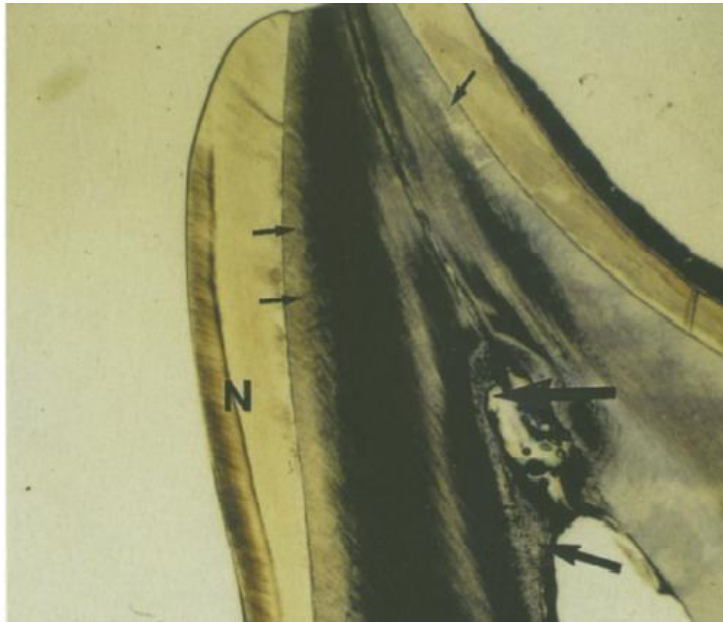


Fig.19 Microfotografía que muestra la interconexión de los túbulos dentinarios con el esmalte y la cámara pulpar debido a la atrición de esmalte debilitado (flechas) nótese la amplitud de los mismos. 52

6.4 Prevención.

La deficiencia de esta vitamina constituye un factor de riesgo para el desarrollo de problemas principalmente de tipo óseo, en el producto, además de que se relaciona con la mortalidad por preeclampsia en madres primigestas. 47

Por lo que es ampliamente recomendado que exista una ingesta adecuada de vitamina D durante el embarazo, desafortunadamente aún es difícil adecuar a la dieta una dosis con características universales para el embarazo particularmente. 44, 47

Algunos estudios arrojan, que la ingesta de alimentos ricos en calcio como los productos lácteos, arroz y otros cereales, además de frutas y verduras, ayudan al desarrollo de una mayor masa ósea en el feto. 44

En un estudio realizado en 2015 por Tanaka y Cols. en Japón, se observó que una ingesta alta de vitamina D en mujeres embarazadas, era asociado a la disminución del riesgo a padecer caries en niños japoneses, los resultados arrojaron que de 1210 niños, solo 267 que equivaldría a un 22.1% de la muestra presentaron caries posterior, y 943 que equivaldría a un 77.9% se encontraron libres de caries, sin embargo los autores recomiendan que estos resultados sean tomados con precaución debido a que aun se considera como información insuficiente y con probabilidad de variabilidad en sus resultados. ⁴⁹

Laceranza y Cols. recomiendan que la suplementacion de 25(OH) D durante el embarazo, debe ser apoyada con tratamiento a base floururo a nivel sistémico, mediante la ingesta en el agua (ésta deberá contener mayor que 0.6 partes por millón) como técnica preventiva de desarrollo de caries dental. Es de importancia remarcar que debe ser administrado a partir de los 6 meses de edad. ⁵⁴

Sin embargo la OMS no recomienda la suplementación de esta vitamina como un tratamiento prevetivo de preeclampsia, debido a que se tiene una baja evidencia de que se pueda prevenir únicamente con suplementación debido a que no existe evidencia de esto. A pesar de esto basa sus recomendaciones en IOM las cuales son 200 U/I O 5 gramos al día. ⁵⁴

Conclusiones

El déficit de vitamina D es considerado como un factor de riesgo para la salud de la población en general, y reviste especial importancia para la mujer durante el embarazo, por sus implicaciones en el desarrollo físico del producto y la salud de la madre.

Esto es debido principalmente a sus implicaciones ; a nivel óseo las cuales se ven relacionadas con la mineralización del tejido óseo, la diferenciación celular, la respuesta inmune al inhibir las células T – helper y la producción de citocinas, y la actividad muscular donde la vitamina D ha demostrado que es capaz de disminuir atrofias y mialgias mediante la regulación del calcio.

Dentro del ámbito odontológico, las consecuencias que esta deficiencia pudiera desencadenar, serian principalmente defectos en la mineralización de los tejidos en óseos en formación y consecuentemente la hipoplasia del esmalte, lo cual es un factor de riesgo predisponente a caries dental, durante la infancia repercutiendo en la edad adulta.

A pesar de todo lo anterior se concluye que los estudios realizados hasta la fecha aún siguen siendo muy escasos, sobre todo con la finalidad de determinar una prevalencia, a nivel mundial esto es debido a diversos factores que no permiten la determinación exacta de la población afectada, entre estos factores se encuentran: la situación geográfica, la situación económica, el tipo de cultura, la población de estudio, el patrón de medición de vitamina D y la técnica utilizados.

Es de importancia señalar que se considera conveniente realizar , mas estudios para la determinación de la cantidad de vitamina D tanto en la madre como en el producto, con la finalidad de realizar acciones preventivas de futuras consecuencias principalmente para el producto en desarrollo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..

1. Iglesias A., Restrepo J.F., Toro C.E. **Historia de la vitamina D** Barranquillas Colombia Ed. Universidad Simon Bolivar. 2008 Pp.18-19 (1)
2. Combs G. **The vitamins: fundamental aspects in Nutrition and Health** San Diego Ed. academics press. 1998
3. Nelson D., Cox M. **Principios de bioquímica de Lehninger** 4ª ed. Barcelona Ed. Omega 2005 Pp. 362-64
4. Murray R., Garner D., Rodwell V. **Harper Bioquímica** 17ª ed. Ilustrada Ed. Manual Moderno Bogotá, Colombia 2007P.p
5. Mahan K., Escott-Stump S., Raymond J. J. **Krause Dietoterapia** 13a ed. Ed. Elsevier Seattle. Pp. 62-69, 548-56
6. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional> (20/09/2015 23:36 pm)
8. Rodriguez M. **Influencia de la exposicion a la luz solar y la dieta en el estado nutricional de Mujeres adolescentes y de edad avanzada** : estudio optiford - Union Europea Madrid Universidad Complutense de Madrid 2006;
7. Barberan M. Aguilera G. Brunette L. Maldonado F. **Déficit de vitamina D revisión epidemiológica actual** revista del Hosp. Cl. Univ. Chile. 2014; (25): 127-34.
9. Gómez M.J. **Acciones extraóseas de la vitamina D** Revista Osteoporosis Metab. Miner. Univ. Sevilla, 2014 (6):11-18.
10. Miranda D; Leiva L., Leon J.P., De la Maza M.P. **Diagnostico y tratamiendo de la deficiencia de vitamina D** Rev. Chil. Nutr. 2009; 36(3): 269-77
11. <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevim> (26/09/15 16:23 pm)
- 12 Mahusmita M., Pacaud D., Petryk A., Ferrez P., Kappy M. **Deficiencia de vitamina D en los niños y su tratamiento: revisión del conocimiento y las revisiones actuales.** Rev. Pediatrics. Edicion en español, 2008; 66(2): 86-106

13. Quezada J.M., Sosa M., **Nutrición y osteoporosis calcio y vitamina D** Revista Osteoporosis Metab. Miner. Univ. Sevilla, 2011; 3(4):165-82.
14. Mitchel H.S. **Nutricion y Dieta de Cooper**, 7ª edición Ed. Interamericana México 1987 pag.122-28
15. Sanchez A., Oliveri J.L., Fradinger E., **Diagnóstico y prevención de Hipovitaminosis D** *Rev. Argentina de endocrinología y metabolismo* 2013; 50 (2) : 140-50
16. World Health Organization **Vitamin D supplementation in pregnant women** WHO Library Cataloguing Publication data 2012. (28/09/15)
17. Yingben X., Fleets J. **Intestinal vitamin D Receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice** : www.gastrojournal.com (30/09/2015 15:57)
18. Jódar E. **Recomendaciones sobre como administrar la vitamina D guías internacionales y nacionales** Revista Osteoporos. Metab. Miner., 2014; 1:19-22.
19. Thomas M.K., Lloyd-Jones D.M. **Hipovitaminosis D in medical in patients** Rev. Panam Salud publica 1998; 4 (2):126-27.
20. Rodriguez J. **Hipovitaminosis D en mujeres postmenopáusicas con masa ósea baja en la Región Metropolitana.** *Rev Méd Chile* 2001; 129 : 849-52.
21. Martínez V., Moreno J.M., Dalmau J. **Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D posicionamiento del comité de nutrición de la asociación española de pediatría**, publicación Elsevier España 2012; 77 (1) : 57
22. Marazuela M. **Déficit de vitamina D en el adulto clínica diagnostico y tratamiento** Rev Endocrinolog y Nutr. 2005; 52 (5) 215-23
23. Calle A., Torrejón M.J., **La vitamina D y sus efectos “no clásicos”** rev. Española de salud pública 2012; 86:453-59.
24. Gonzales V., Boland R., Russo de Boland., **Vitamina D y cáncer acción antineoplásica de la 1alfa 25(OH)2-vitamina D3** Rev. Med. Buenos Aires 2012; 72 :143-49

25. <http://www.eufic.org/article/es/artid/Un-futuro-brillante-para-la-vitamina-D/> (29/10/2015)
26. Chen-ku C., Jimenez M., Ulate L. **Hipovitaminosis en Costa Rica, reporte inicial de estudio de casos y controles** Acta Médica Costaricense. 2012; 54 3 146-151.
27. Rodriguez M., Beltran B., Cuadrado C. Moreira O., **Influencia de la exposición solar y la dieta en el estado nutricional de vitamina D en adolescentes españolas estudio de los 5 países** (Proyecto OPTIFORD) Rev. Nutr. Hosp. 2010; 25 (5) : 755-62.
28. World Health Organization **Vitamin and mineral requirements in human nutrition** second edition WHO library cataloguing publication data 1998.
29. Trincado P., **Hipovitaminosis D** Rev. Med. Clin. Condesa; 2013 24(5) : 813-17
30. Palacios C. Gonzales L. **Deficiencia de vitamina D problema global de salud pública** Act. Ven. Nutr. 2014 27(1) 57-72
31. Morales J.. **Estado de la vitamina D en América latina** Rev. Endo. Nutr 2012 1 :10-12
32. Clark P., Vivanco N., Talavera J., Rivas R. Huitron G., Chico G. Reza A. **High prevalence of hipovitaminosis in mexicans aged 14 years old and older and its correlation with parathyroid hormone**, arch osteoporos. 2015 10:19
33. Moreno J. **Hablemos del calcio y de la vitamina D** Rev. Ped. de aten. Prim. 2011 13 (50) 195-197.
34. **Prevención, diagnóstico y tratamiento del raquitismo carencial Guía de práctica clínica** Consejo de Salubridad General. IMSS 459 -11 2012 1:21
35. **Prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en el adulto. Guía de práctica clínica** IMSS 83-01 2013 1:10
36. **Prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteomalacia por deficiencia de vitamina D en el adulto mayor Guía de práctica clínica** . IMSS 691-13 2013 1:51

37. Recker R., Cannata J., Montes J., Curiel M., Noguez I., Valdez C.. ***El papel del calcio y la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis*** Rev. Osteoporos. Metab. Miner 2010 2 (1):69-72
38. Mira L., De la Fuente E., ***Osteoporosis, una patología, con afectación familiar, laboral y social.*** Rev. Med. Secur. Trab. 2007 52 (206):43-48.
39. Moreno R., Delgado A. Reyes M., Rodríguez J., Loera J. ***Embarazo saludable parto y puerperio seguros recién nacido sano, manual de atención*** secretaria de salud 2001 ISBN 970-721-018-4. 8
40. Menendez G. Navas I. Hidalgo Y Espert. J. ***El embarazo y sus complicaciones en la madre adolescente*** Rev. Cub. Obst. Gineco. 2012 38(3) : 333-342.
41. Cunningham G., Leveno K., Bloom S., Hauth J., Rouse J., Dwight , Spong C. ***Williams Obstetricia*** 23a ed. editorial McGraw Hill 2005 Pp. 78-81
42. Arteaga S., Garcia M. ***Embriología humana y biología del desarrollo*** 1ª ed. Ed.Panamericana 2014 Pp.279-80
43. Mjör I., Fejerskov ***Embriología e histología Oral Humana*** ed. Salvat Editores 1990 Pp.23:29
44. Gale C., Robinson S., Harvey N., Cassim J., Benyu J., ***Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes*** Eur. Jour. Clin. Nutr. 2008 62(1):68-77.
45. Cadario F., Savastio S., Possi E., Capelli A., Dondi E., Gatto M., Safaroni M. ***Vitamin D status in chord blood and newborn: ethnic differences.*** Ital. Jour. Pediat. 2013 39 (35) 2-6
46. Garza A., Rivas R. Clark P., ***Maternal diet and vitamin D during pregnancy and association with bone health during childhood.*** Review of literature Bol. Med. Hosp. Infant México 2012 69(2):83-90
47. Flores M., Macías N., Rivera M., ***Efectos de la vitamina D sobre la salud, la respuesta inmune y el neurodesarrollo en niños*** Instituto Nacional de Salud Pública 1ª edición 2012 :13-43
48. Urrutia M., Dirceu S., ***Vitamin D deficiency in pregnancy and it's impacto on the fetus, the newborn, and in childhood*** Rev. Paul. Pediatr. 2015 33(1):104-113

49. Sanchez O., Riquelme H., Gomez C., Zamora E., Gutiérrez R., **Relación entre consumo de vitamina D y la presencia de preeclampsia en primigestas**. Rev. Med. Fam. At'n. Prim 2012 16 (3) :1-5.
50. Kovacs C., **Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of the calciotropic and phosphotropic hormones.**, Rev. physiol. 94 :1143-1218.
51. Sapp P., Wysocki L., **Patología Oral y Maxilofacial contemporánea 2ª** ed. Edit. Elsevier España 2005 Pp.12:16
52. Robles M.J., **Estudio y prevalencia de los defectos del desarrollo del esmalte en población infantil granadina**, Universidad de granada Facultad de Odontología 2010.
53. Hidalgo I., Duque de Estrada J., Perez J., **La caries dental algunos de los factores relacionados con su formación en niños** www.SciELO.com 2008 : 1-12.
54. Hillmann G., Geurtsen W., Hanover F., **Pathohistology of undecalcified primary teeth in vitamin D- resistant rickets a review and report of two cases** Medical University Hannover Dental School. Oral Surgery Oral pathology Oral Medicine 1996 83(2): 1-3.
55. Godina G. Belmont F. **Características dentales del raquitismo hipofosfatémico reporte de un caso** Rev. Odontología Mexicana, Facultad de Odontología UNAM 2015 17 (2):103-110.
56. Lacerenza S. , Stronati M., Piernichele P., Romagnoli C., **Vitamin D and fluoride in order to prevent, not to cure** www.elsevier.com 2013:121-122
57. <http://www.ecured.cu/index.php/Raquitismo> (07/10/2015)
58. Hernández B. Morey.M Escorihuela R. Soriano L. **Aparición de hipoparatiroidismo en el raquitismo hipofosfatémico familiar. ¿Causa iatrogénica o genética?** Rev. Med Clin. 2010:134 -03
59. <https://www.google.com.mx/search/formulaestructuralvitaminas> (07/10/2015)
60. <http://www.definicionabc.com/salud/raquitismo.php> (07/10/2015)

61.[http://curiotende.com/vivir-con-osteoporosis-un-karma-a-tu-salud/\(07/10/2015\)](http://curiotende.com/vivir-con-osteoporosis-un-karma-a-tu-salud/(07/10/2015)).

