



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ



TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título: Déficits de vitamina D y riesgo cardiovascular en el ámbito de atención primaria

Alumno : Medina Rondon Elizabeth.

Tutor: Quesada J.A.

Master Universitario de Investigación en Atención Primaria
Curso: 2015-2016

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

Investigador principal: Elizabeth Medina Rondon.

Lugar de trabajo: CAP Vila Vella .

Localidad: Sant Vicenç dels Horts, Barcelona. **Código Postal:** 08620

Título del Trabajo de Investigación:

Déficit de vitamina D y riesgo cardiovascular en Atención Primaria.

Pregunta en formato PICO

¿El déficit de Vitamina D aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en el ámbito de Atención Primaria?

P: Pacientes que acuden al área básica de St Vicenç dels Horts, Barcelona, cuyas edades oscilan entre 40-70 años.

I: Exposición a déficits de vitamina D sérica en pacientes con y sin eventos cardiovasculares.

C Evaluación de la exposición a déficit de vitamina D en pacientes con y sin eventos cardiovasculares.

O: La exposición a déficits de la Vitamina D aumenta el riesgo de morbilidad cardiovascular.

Fdo. _____ Elizabeth Medina Rondón _____

PROCOLO DE INVESTIGACION

1. JUSTIFICACIÓN: ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La Vitamina D es una hormona esteroide cuya función principal es la regulación de la homeostasis del calcio y el fósforo a través de la interacción de la glándula paratiroides, riñones y los intestinos. La Vitamina D en su forma (OH)₂ D es una hormona producida en el riñón, posteriormente circula por el organismo, donde ejerce una variedad de efectos . A pesar que se puede obtener a través de la ingesta de alimentos, la principal fuente de vitamina D está representado por su síntesis en el cuerpo mismo. La función de la Vitamina D en la regulación del metabolismo de los huesos está bien establecida en las últimas décadas (1).En esta función se promueve el aumento de la absorción intestinal y la reabsorción renal del calcio, que actúa también en su movilización desde la médula en presencia de la hormona paratiroidea PTH (2). De manera que enfermedades como raquitismo y osteomalacia se le han atribuido clásicamente a la carencia de Vitamina D (2). La 25-hidroxivitamina D no sólo es un predictor de la salud de los huesos sino que es un predictor independiente de riesgo para el cáncer y otras enfermedades crónicas (3). El rol de la vitamina D en la regulación del metabolismo óseo ha quedado establecido por décadas (1). La principal fuente natural de Vitamina D proviene de la exposición solar o radiación ultravioleta, una dieta completa y saludable, no obstante existen otros factores que pueden influir en los valores séricos de vitamina D como son la edad, características de la piel (contenido en melanina) , la latitud del lugar de residencia, estación del año, masa corporal (4, 5).

Vitamina D, síntesis, metabolismo y funciones: La Vitamina D se definen dos moléculas: la Vitamina D₂ o ergocalciferol, formada por la acción de la radiación ultravioleta sobre el esteroide ergosterol en las plantas, la Vitamina D₃ o colecalciferol, formada en la piel a partir de la radiación ultravioleta por el 7-dehidrocolecalciferol, también llamado provitamina D₃ y tras la absorción de radiación ultravioleta se forma el compuesto denominado pre-vitamina D₃ .La

principal función biológica de la Vitamina D es mantener las concentraciones intra y extracelulares de calcio en un margen fisiológicamente aceptable (6). Se ha demostrado que la 1,25 D₃ inhibe la proliferación de linfocitos T, la secreción de citoquinas y la progresión del ciclo celular. Esta vitamina puede regular los linfocitos de forma directa e indirecta, a través de un efecto inhibitorio de las células presentadoras de antígenos y las células dendríticas. La Vitamina D₃ disminuye la secreción de interleuquinas de la vía Th2 (7, 8). En la actualidad se ha reconocido la necesidad de una adecuada concentración de Vitamina D para el óptimo funcionamiento de diferentes órganos y tejidos del organismo, como el sistema cardiovascular (8). Esta acción inmunológica se produce mediante la unión con los receptores celulares, que activan factores de transcripción los cuales ponen en marcha diferentes funciones: inhibición de las células dendríticas y células presentadoras de antígenos, disminución de la producción de IL2, IL12, TNF-alfa e interferon gamma, activación de TG beta que suprime acciones proinflamatorias de los linfocitos TH1, activación de los genes GATA-3 y c-maf los cuales promueven la síntesis de citoquinas del sistema Th2, incremento de IL 10, la cual inhibe a su vez a los linfocitos, de aquí la relación con las enfermedades autoinmunes, también con el cáncer, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, enfermedades metabólicas, neurológicas, etc.

En lo que respecta a deficiencia e insuficiencia: Establecer un punto de corte que separe la deficiencia e insuficiencia es problemático dada la variabilidad individual de los efectos funcionales de la Vitamina D (9). Aunque ningún consenso ha establecido todavía el nivel óptimo de la 25(OH)D, la mayor parte de los expertos consideran deficiencia de vitamina D para concentraciones de 25(OH)D por debajo de 20 ng/ml (50 nmol/l), e insuficiencia de Vitamina D entre 21-29 ng/ml, cifra óptima de 25(OH) D en 30ng/ml como límite inferior. Estudio NANHES es el primer estudio que demuestra la relación significativa entre déficits de la Vitamina D y factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, diabetes mellitus II, insuficiencia cardíaca congestiva, obesidad, etc. Se utilizó una muestra significativa a nivel nacional, no se limitaron a subpoblaciones (10). El estudio Vital en EEUU, es una investigación en curso, estudian si tomar suplementos dietéticos diarios de

Vitamina D3 (20000 U/día) o ácidos grasos omega 3, reduce el riesgo de desarrollar cáncer, enfermedades cardíacas, cerebrovasculares en personas previamente exentas de las mismas (11). En otro estudio se encontró que existe una relación entre concentraciones séricas de 25 (OH) D y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, poniendo en evidencia que las tasas de enfermedad coronaria, diabetes e hipertensión, aumentan a medida que se alejan del ecuador, relacionándolo con el déficit de Vitamina D por contacto solar (12). En EEUU realizaron un estudio cuyos resultados revelan que niveles bajos de Vitamina D están asociados con enfermedades cardiovasculares en adultos americanos 2007 (10). Otro estudio de prevalencia de déficit o insuficiencia de vitamina D realizado en Madrid en 2009, llevado a cabo en una población joven, pone de nuevo de manifiesto, la elevada prevalencia de de insuficiencia de vitamina D en la población joven y sana, que no se ha podido relacionar con las horas de insolación ni con el factor de protección solar. La escasa ingesta de alimentos ricos en Vitamina D y la ausencia de alimentos enriquecidos, junto con la pobre insolación efectiva en ese grupo de edad, son las causas más probables (13). Según el Boletín de información terapéutica en Cataluña, aunque habitualmente los países del sur de Europa no han sido considerados de riesgo en lo que se refiere a la carencia de vitamina D, a causa de la irradiación solar a la que están expuestos habitualmente, las pruebas disponibles hoy en día no dan soporte a esta hipótesis: los datos más recientes en España sugieren una prevalencia de hipovitaminosis de Vitamina D (definida por una concentración plasmática de 25-hidroxi VD inferior a los 25 ng/ml) del 87%, en una muestra de la población mayor de 64 años atendida en las consultas de atención primaria. Los resultados de estudios realizados en población adulta joven no son mucho mejores: en una muestra de 116 adultos jóvenes (con una media de 26,6 años) y sanos, (14) sólo el 16,4% superaba los 30 ng/ml recomendados por Bischoff-Ferrari et al.(10). Ante la evidencia científica presentada, el resultado neto consiste en aumentar la absorción de calcio y fósforo desde el contenido intestinal hasta la circulación. Por otro lado, tiene varios efectos en las células ósea, principalmente incrementar la movilización de calcio y las reservas de fósforo en el hueso cuando hay hipocalcemia, por lo que el déficit de Vitamina

D también está asociado con fracturas también actúa en la modulación de la respuesta inmune .

Debido a la escasez de estudios, tanto de prevalencias así como también con la asociación del déficit de vitamina D y eventos cardiovasculares en centros de atención primaria, este estudio lo que pretende es establecer dicha asociación en pacientes que acuden a un centro de atención primaria en Cataluña y de esta manera poder adoptar acciones preventivas concretas sobre los grupos de riesgo identificados.

Bibliografía más relevante: Brevemente comentada (al menos 3 artículos relevantes)

Querales M.I, Cruces M.E, Rojas S, Sanchez L. **Association between vitamin D deficiency and syndrome metabolic.** Rev Med Chil. 2010 Oct;138(10):1312-8.

En esta revisión sistemática, se destacan detalles como la síntesis, definición, funciones biológicas clásicas de la vitamina D. A parte del rol clásico de la vitamina D vinculado a la homeostasis del calcio-fósforo, también ejerce acciones en el sistema inmunológico, microendocrino de la vasculatura y en la presencia de distintos tipos de cáncer; asimismo se le adjudican acciones a nivel del sistema cardiovascular, fundamentado en estudios que sugieren que la vitamina D puede prevenir aterosclerosis, hipertensión, resistencia a la insulina, hiperglicemia (factores de riesgo esenciales en la aparición de síndrome metabólico).La evidencia de la que se dispone hasta ahora, sobre la relación del síndrome metabólico y vitamina D, sigue siendo incierta de allí la necesidad de mayor número de investigaciones que determinen la asociación directa.

García Fernandez E, Luca B. **Patología de la Vitamina D** . Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

España. Facultad de Medicina. Medicine. 2012;11(16):961-70 .

Las consecuencias del déficit de la vitamina D pueden ser de tipo esqueléticas (osteomalacia, raquitismo, dolor óseo, debilidad muscular, osteoarticular, fracturas óseas, deformidades esqueléticas) y extraesqueléticas (debilidad muscular, caídas, cáncer, enfermedades autoinmunes, diabetes mellitus, asma, infecciones, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, enfermedades mentales). La 1,25 (OH) D3 ejerce una acción cardioprotectora dada la inhibición de la producción de renina, acción sobre los VDR de los cardiomiocitos y de las células musculares lisas de la pared vascular , disminuyendo así la formación de placas de ateroma y el efecto antiinflamatorio. Las dosis recomendadas de vitamina D van a depender de la edad del paciente y el objetivo sería alcanzar niveles de 25 (OH) D3 mayores de 30ng/ml.

Mandarino NR, Júnior Fd, Salgado JV, Lages JS, Filho NS. **Is Vitamin D deficiency a new risk factor for Cardiovascular disease?** .Open Cardiovasc Med J. 2015 Mar 30;9:40-9.

En este artículo pone en relieve, la asociación independiente entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo cardiometabólico. La evidencia creciente sugiere que los efectos sobre el sistema cardiovascular pueden provenir tanto de acciones indirectas, a través de la modulación de los factores de riesgo conocidos y acciones directas en las células cardíacas y vasculares ; sin embargo son necesarios más estudios a fin de abordar el problema de salud pública como emergente y de proporciones mundiales, con importantes implicaciones para la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivos generales:

Determinar la relación existente entre los bajos niveles séricos de Vitamina D y la aparición de enfermedades cardiovasculares e identificar grupos sensibles de riesgo, en consultas de atención primaria en una población adscrita a un área básica de salud en Sant Vicenç dels Horts de la comarca del Baix Llobregat, Barcelona.

Objetivos específicos:

1. Realizar el muestreo de pacientes bajo un diseño epidemiológico caso/control, medición de todas las variables y creación de la base de datos en formato adecuado para su análisis.
2. Estimar los patrones de asociación entre la exposición al déficit de vitamina D y la aparición de enfermedades cardiovasculares en la población a estudio.
3. Analizar las asociaciones por variables de interés como el sexo y grupos de edad para identificar subpoblaciones de riesgo.

3. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

En caso de poder establecer una asociación entre la Vitamina D y enfermedades cardiovasculares, se podría utilizar esta información para poder diseñar acciones e intervenciones preventivas de naturaleza de salud pública a la población en estudio, ya sea suplementar con Vitamina D, etc. La suplementación en la prevención del riesgo cardiovascular tiene un gran potencial en políticas de salud pública, por su bajo costo, excelente tolerabilidad y beneficios combinados músculoesqueléticos (15). Debido a que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte del mundo (21), si pudiésemos intervenir sobre este factor de riesgo en una fase temprana, antes que apareciera el daño, se podría reducir la morbi-mortalidad por estas causas, mejorando la calidad y esperanza de vida de esta población, y reduciendo los costes asociados al sistema sanitario.

4. DISEÑO Y METODOS

a) Tipo de diseño:

Estudio observacional analítico de casos y controles retrospectivo.

Se seleccionará una muestra aleatoria de casos y controles, ambos grupos se compararan respecto a la exposición de déficits de vitamina D, medida de forma retrospectiva mediante la consulta a las analíticas efectuadas 6 meses antes reflejadas en las historias clínicas.

b) Población de estudio:

La población diana procederá de un área básica de salud de Sant Vicents dels Horts, Barcelona, cuya población según el último censo 2015 es de 27.983 habitantes.

Descripción de la muestra:

La muestra estará compuesta por una selección aleatoria de casos y de controles de pacientes que acuden al centro de salud Sant Vicenç dels Horts Baix Llobregat- Barcelona. La muestra se seleccionará a partir de los listados de pacientes que han acudido a este centro de salud en el último año. El grupo de casos se definen como pacientes mayores de 40 años que han presentado un evento cardiovascular como Infarto de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (AVC), Accidente isquémico transitorio (AIT) o tromboembolismo pulmonar (TEP) en los últimos 6 meses. El grupo de controles estará formado por una selección aleatoria de pacientes libres de estos eventos cardiovasculares. Ambos grupos deberán contar con una analítica reflejada en la historia clínica realizada al menos 6 meses antes de la selección (del evento en el grupo de los casos), donde aparezca el nivel sérico de vitamina D. El ratio caso-control será de 1:1.

Criterios de inclusión:

-Pacientes que han acudido al centro de salud Sant Vicenç del Horts en el último año.

- Residentes en el área de salud de Sant Vicenç del Horts.
- Con edades entre 40 y 70 años.
- Disponer de analítica en los últimos 6 meses con nivel sérico de vitamina D en la historia clínica.
- Firma del consentimiento informado para formar parte del estudio.

Relativo al periodo de inclusión: el último año, de julio 2015 a julio 2016. En cuanto al periodo de seguimiento retrospectivo : 6 meses.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que presenten las siguientes patologías que puedan afectar al resultado de este estudio: inmunosuprimidos, con VIH, algún tipo de cáncer, o con alguna patología grave no cardiovascular o pacientes terminales.
- Pacientes extranjeros o españoles no residentes en el área de salud.
- Mujeres embarazadas.

Cálculo del tamaño de la muestra:

Para detectar un riesgo de sufrir evento cardiovascular de 2 veces debido a la exposición de déficit de vitamina D, estimado mediante Odds Ratio (OR), se necesitan 120 pacientes (60 por grupo), con una potencia del 90% y un nivel de significación del 0,05, suponiendo una proporción del 20% de eventos cardiovasculares. Debido a que el estudio es retrospectivo, no se prevén pérdidas de seguimiento.

Procedencia de los sujetos:

Los sujetos proceden de las consultas de centro de atención primaria de un área básica de salud de Sant Vicenç dels Horts con una población de 27.983 habitantes, de Barcelona, correspondiente a la comarca del Baix Llobregat de la provincia de Barcelona.

c) Método de recogida de datos:

Dado que se trata de un estudio retrospectivo, los datos serán recogidos de la

base de datos de ordenadores del ambulatorio, donde consta la historia clínica informatizada, diagnósticos y resultados de exámenes de laboratorios ya realizados. De todos los sujetos que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionara a una muestra aleatoria de 60 pacientes de todos los que hayan tenido un evento cardiovascular definido anteriormente, y formaran el grupo de los casos. El grupo control será una muestra aleatoria de todos los pacientes que no hayan tenido evento cardiovascular.

d) Variables:

A ambos grupos se les medirá de forma retrospectiva las siguientes variables:

Grupo: caso/control.

Variable exposición: niveles de Vitamina D en forma continua medida en ng/l y se agrupará en los rangos < 20 ng/l (déficit), 20-29 ng/l (insuficiencia) y > 29 ng/l (valores normales).

Variables sociodemográficas:

Sexo : (hombre/mujer)

Edad : (de 40-70 años)

Momento de la extracción: julio.

Situación laboral : (empleado/estudiante/hogar/paro/jubilado)

Grado de instrucción: analfabeto, (estudios ESO completo, Bachiller, Universitario-Licenciado).

Grupo étnico: (europeo/afroamericanos/latino).

Municipio de residencia:

Entorno: (rural/urbano).

Variables clínicas: Niveles séricos en forma continua que aparezcan en la analítica (glucosa glicada, hemoglobina, HDL, LDL, triglicéridos, presión arterial sistólica y diastólica).

Variables físicas: Peso (expresado en kg), altura (expresada en cms), perímetro abdominal (cms).

Tensión arterial sistólica –Tensión arterial diastólica (mmHg). IMC (expresado en kg/m²)

VARIABLES DE HÁBITOS DE VIDA: tabaquismo (fumador/ex-fumador/nunca), alcohol .(exceso/moderado/nunca), actividad física (intensa/moderada/nunca), sedentarismo (si/no). Toxicomanías (si/no) : consumo de drogas (si/no), Uso de cremas solares (si/no) .

e) Estrategia del análisis estadístico:

Se realizara un análisis descriptivo de todas las variables mediante el cálculo de tablas de frecuencias y diagramas de barras para las variables cualitativas, y el cálculo de medias, desviaciones típicas e intervalos de confianza al 95% para las variables cuantitativas.

Para identificar posibles grupos de riesgo, se realizara un análisis bivalente de asociación entre la variable exposición (déficit de vitamina D) y el conjunto de variables explicativas mediante el cálculo de tablas de doble entrada y el test Chi-Cuadrado para las variables cualitativas, y test T de Student y procedimientos ANOVA o test no paramétricos, para las variables cuantitativas.

Para evaluar la asociación entre la exposición y el grupo de variables explicativas con la aparición de eventos cardiovasculares se calcularan tablas de doble entrada y el test Chi-Cuadrado para las variables cualitativas, y test T de Student y procedimientos ANOVA (o test no paramétricos según sea el caso), para las variables cuantitativas.

Para evaluar la magnitud de las asociaciones se estimaran Odds Ratio (OR) de eventos cardiovasculares en cada nivel de exposición y el grupo de variables explicativas así como un intervalo de confianza al 95%, mediante ajustes de modelos de regresión logística. Se realizara un ajuste simple para cada variable por separado y un ajuste multivariante. Se calcularan indicadores de bondad de ajuste y predicción de los modelos. Los análisis se realizaran mediante el programa estadístico SPSS v.18

f) Estrategia de búsqueda:

La búsqueda bibliográfica se ha basado en los principales buscadores: Pubmed, Scielo, Tripdata base.

Para la búsqueda se ha utilizado MESH.

- Definiciones de vitamina D se ha utilizado las palabras clave :vitamin D, 25 (OH) D.
- Funciones se ha utilizado las palabras clave : function, rol.
- déficits y consecuencias se ha utilizado las palabras clave: cardiometabolic profile, cáncer, immunity, risk, obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension, sunligh, heart failure, osteomalacia, cardiometabolic risk, supplementation, atherosclerosis.
- Déficits y eventos CV: cardiovascular disease and deficiency, insuficiency.

5. CALENDARIO PREVISTO PARA EL ESTUDIO

- Muestreo, recogida de datos y construcción de base de datos: 6 meses
- Análisis estadístico de los datos: 3 meses
- Presentación de los resultados en la memoria final y discusión: 3 meses
- Total tiempo estimado: 12 meses

6. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS

- Dentro de los posibles sesgos que podríamos tener , es que la población no esté bien definida y por ende no presenten la población escogida no sea la de riesgo (sesgos de información), pero este sesgo debe ser mínimo al haber establecido claramente y sin ambigüedades la definición de caso y de exposición a todos los pacientes por igual.
- El otro factor es que la población diana que se estudia una proporción desconocida se esté visitando por centro privado y no en el centro de atención primaria, con lo cual perderíamos a esos potenciales pacientes del estudio (sesgo de selección), pero pensamos que esta proporción es mínima y no afectara a las estimaciones poblacionales.
- Probablemente el momento del año de la extracción de la muestra sérica influya en los valores de vitamina D (verano, invierno, primavera, otoño), dado que según la época del año la intensidad de exposición solar por parte de los pacientes varía, pero esta posible estacionalidad estará controlada al haber

medido el mes de extracción de la analítica.

- Otra limitación podría ser el efecto de posibles variables de confusión no medidas, pero se han recogido la mayoría de las variables que se relacionan con la exposición y con el resultado.

7. PROBLEMAS ETICOS

Modelo de Consentimiento informado (CI): se les hará firmar un CI a aquellos pacientes que se les consulte su historia clínica para este estudio según el Marco regulador: RD 223/2004,6 feb 04, Directiva Europea, Declaración de Helsinki Ley de protección de datos: serán respetado y salvaguardados de forma estricta los datos de los pacientes del estudio siguiendo las directrices de LOPD (Ley Orgánica de 13 de diciembre de 1999 sobre Protección de datos de carácter personal).

Beneficios potenciales: se considera que si se logra establecer una relación entre la Vitamina D y la aparición de eventos cardiovascular, se pudiera actuar e intervenir de forma precoz minimizando este factor de riesgo y se podría disminuir el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, con la consecuente reducción de las tasas de morbi-mortalidad que ello conlleva y disminución del gasto público sanitario.

8. PLAN DE EJECUCION

Una vez aprobado el proyecto y obtenida la financiación, el plan de ejecución se realizara siguiendo el calendario descrito.

9. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

Personal que participara en el estudio y responsabilidad:

- Investigador principal cuya función principal será ser responsable del estudio y encargado de la organización, fijación de calendarios, distribución de tareas, gestión del presupuesto del proyecto y redacción de la memoria final.

- Investigador Colaborador: se encargará de búsqueda y lectura de la bibliografía relevante, análisis estadísticos de los datos y emisión de informes.
- Personal : dos enfermeras las cuales llevarán a cabo la recogida de datos y creación de las bases de datos.

10.-PRESUPUESTO:

Investigador principal: 3.000 euros,
Investigador Colaborador 1.500 euros,
Enfermeras: 700 euros/una.

TOTAL: 5.900 euros

11. BIBLIOGRAFIA

1. Reis JP, Von Mühlen D, Michos ED, et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 207(2): 585-90.
2. Mandarino NR, Júnior Fd, Salgado JV, Lages JS, Filho NS. Is Vitamin D deficiency a new risk factor for Cardiovascular disease? *.Open Cardiovasc Med J.* 2015 Mar 30;9:40-9.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
4. E. García Fernandez, B y Luca , Patología de la Vitamina D . Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España. Facultad de Medicina. *Medicine.* 2012;11(16):961-70 .
5. Castro Torres Y, Fleites Perez A, Carmona Puerta R, Vega Valdez M, Santiesteban Castillo I. Déficits de vitamina D e Hipertensión arterial, evidencias a favor. *Revista Colombiana de Cardiología,* 2016; pag. 42-48.
6. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa J.M, Figueroa F.L, Romaní de Gabriel

J, Nagore E. La Vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermosifiliogr.* 2011 Oct;102(8):572-88.

7. Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stenle P. Low vitamin D status: A contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure ?. *J Am Coll Cardiology.* 2003; 41: 105-112.

8. Mathieu C, Van Etten E, Decallone B, Guilietti A, Gysemans C, Bouillon R, et al. Vitamin and 1,25 – dihydroxyvitamin D3 as modulators in immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:449-52.

9. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *May Clin, Proc.* 2011; 86:50-60.

10. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willet WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J. Clin Nutr.* 2006;84:18.

11. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007 Jun 11;167(11):1159-65.

12. Harikrishnan S, Sanjay G, *Indian Heart J.* Vitamina D and cardiovascular disease. Have we found the answers?. *India.* 2015 Jan-Feb;67(1):11-3.

13. Calatayud M, Jodar E, Sanchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de Vitamina D en una población joven y sana. *Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. Endocrinología y Nutrición.* 2009 Apr;56(4):164-9.

14. Prieto-Alhambra D. Medicamentos con Vitamina D: ¿Para quien y por qué?. ABS Passeig de Sant Joan, Institut Català de la Salut – IDIAP Jordi Gol.IMIM, Parc de Salut Mar, . Bulletí d'informació terapèutica, Generalitat de Catalunya. 2011: vol. 22, nº 6.

15. Molina J.F, Molina J, Escobar J.A, Betancur J.F, Giraldo A. Niveles de 25 hidroxivitamina D y su correlación clínica con diferentes variables metabólicas y cardiovasculares en una población de mujeres posmenopáusicas. Medellín, Colombia. Acta Med Colomb vol.36 no.1 Bogotá Jan./Mar. 2011.

16. Diaz Alcázar M.M, Gil Extremera B. Relación entre la Vitamina D y factores de riesgo cardiovascular. Hospital Universitario San Cecilio, .Dpto. de Medicina , Universidad de Granada, España. Actual. Med. 2015;100(795):84-87.

17. Rodriguez del Aguila M.M, Perez Vicente S, Sordo del Castillo L, Fernandez Sierra, M.A. Cómo elaborar un Protocolo de Investigación en Salud. Subdirección de investigación, Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España. Medicina clínica, ISSN 0025-7753, Vol. 129, nº. 8, 2007.pág. 299-302.

18. Rivas-Ruiz, F. Revisiones temáticas. Redacción de un Protocolo de investigación en Ciencias de la Salud Unidad de apoyo a la Investigación. E. P Hospital Costa del Sol (Marbella), CIBER de Epidemiología y Salud pública. Medicina clínica, vol. 129, nº 8, 08 septiembre 2007.

19. Lazcano-Ponce E, Dr en C., Salazar-Martinez E, Dr en C. Hernandez Avila, M, Ph D. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamentos teóricos, variantes y aplicaciones. Centro de Investigación en salud poblacional. Instituto Nacional de Salud pública, Cuernavaca, México. Salud pública, Méx vol.43 nº2 .Cuernavaca marzo-abril 2001.

20. Querales M.I, Cruces M.E, Rojas S, Sanchez L. Association between vitamin D deficiency and syndrome metabolic. Rev Med Chil. 2010 Oct;138(10):1312-8.

21. Catalogo Enfermedades cardiovasculares .Disponible en:
<https://www.mendeley.com/catalog/oms-enfermedades-cardiovasculares/>
[última visita 14-6-2016].

22. Idescat. Instituto de Estadística de Cataluña. Página principal. Disponible en: <http://www.idescat.cat/es/> [última visita 14-6-2016].

FIRMADO: ELIZABETH MEDINA RONDON

