



ORIGINAL

Déficit de vitamina D en la enfermedad hepática crónica, análisis clínico epidemiológico y tras aporte vitamínico



Nereida Fernández Fernández*, Pedro Linares Torres, Diana João Matias, Francisco Jorquera Plaza y Jose Luis Olcoz Goñi

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de León, León, España

Recibido el 25 de junio de 2015; aceptado el 2 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 1 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Vitamina D;
Cirrosis;
Enfermedad hepática crónica;
Aporte;
Child Pugh;
Función hepática

Resumen

Introducción: La vitamina D (VD) participa en multitud de funciones extraesqueléticas en el organismo y cada vez es más importante su relación con las enfermedades hepáticas crónicas (EHC).

Objetivos: Analizar la prevalencia de déficit o insuficiencia de VD en los pacientes con EHC de nuestra área. Evaluar si el aporte de VD influye en la concentración sérica y se asocia a mejoría de la función hepática.

Material y métodos: Realizamos un estudio en 2 fases. En el primer tiempo se analizaron características clínico-epidemiológicas de 94 pacientes con EHC; en un segundo tiempo, se administraron diferentes dosis de calcifediol (25-OH-VD) a aquellos pacientes con déficit (< 20 ng/mL) e insuficiencia (20-30 ng/mL) de VD. Se determinaron concentraciones plasmáticas, variables analíticas y de función hepática (Child-Pugh y MELD) al finalizar el tratamiento y se compararon con los datos basales.

Resultados: El 87% de los pacientes tenían concentraciones deficitarias o insuficientes de VD, con una media de 18,8 ng/mL, siendo menor en los cirróticos (15,9 ng/mL) ($p=0,002$) y en la etiología por alcohol. Igualmente la concentración sérica de VD era inversamente proporcionales al grado de función hepática: Child A (16,52 ng/mL) vs. C (7,75 ng/mL). Tras el aporte con VD, se consiguió normalizar los niveles en el 94% de los pacientes, mejorar significativamente la cifra de plaquetas, de albúmina ($p<0,05$) y el grado funcional valorado por la escala de Child-Pugh ($p<0,05$).

Conclusión: Dada la alta prevalencia de déficit o insuficiencia de VD debería plantearse la necesidad de cribado en la población con EHC. El aporte de VD podría ser seguro y eficaz.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: nereidaff@gmail.com (N. Fernández Fernández).

KEYWORDS

Vitamin D;
Cirrhosis;
Chronic liver disease;
Supplementation;
Child Pugh;
Liver function

Vitamin D deficiency in chronic liver disease, clinical-epidemiological analysis and report after vitamin d supplementation**Abstract**

Introduction: Vitamin D (VD) is known to have multiple extra-skeletal health functions. There is emerging interest in exploring the relationship between vitamin D and chronic liver disease (CLD).

Objectives: To determine the prevalence of VD deficiency in patients with CLD in our setting and to assess whether VD supplementation influences plasma levels and is associated with improved liver function.

Material and methods: We conducted a study in 2 phases. First, we analysed clinical and epidemiological characteristics in 94 patients with CLD; second, different doses of calcifediol (25-OH-VD) were administered to patients with VD deficiency (<20 ng/mL) and insufficiency (20-30 ng/mL). Plasma concentrations and liver function (Child-Pugh and MELD) at the end of treatment were compared with baseline data.

Results: Deficient or insufficient VD levels were found in 87% of the patients, with an average concentration of 18.8 ng/mL. Levels were lower in patients with cirrhosis (15.9 ng/mL) ($P = .002$) and in alcoholic liver disease. VD levels were inversely proportional to the degree of liver function: Child A (16.52 ng/mL) vs c (7.75 ng/mL). After VD supplementation, optimal serum levels were achieved in 94% of patients and significant improvements were observed in platelet count, albumin levels ($P < .05$) and functional status assessed by the Child-Pugh scale ($P < .05$). **Conclusion:** Given the high prevalence of VD deficiency or insufficiency, the need for screening should be considered in the population with CLD. VD supplementation could be safe and effective.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La vitamina D (VD) es una vitamina liposoluble que además de ser un micronutriente esencial puede considerarse una hormona, involucrada en un complejo sistema, que regula la homeostasis mineral, protege la integridad del esqueleto y modula el crecimiento y la diferenciación celular¹.

Actualmente asistimos a una epidemia silenciosa de déficit de VD a nivel mundial. Existe un consenso generalizado, no exento de controversia, que admite como concentraciones séricas normales de VD aquellos niveles situados entre 30-50 ng/mL. Se considera que hay insuficiencia de VD cuando los valores se disponen entre 20 y 30 ng/mL y déficit cuando son inferiores a 20 ng/mL². Se estima que más de mil millones de personas en el mundo presentan déficit o insuficiencia de VD, siendo mayor el riesgo en ancianos o pacientes con enfermedades crónicas, como la enfermedad hepática crónica (EHC) o enfermedad inflamatoria intestinal^{3,4}. En los pacientes con EHC, la presencia de niveles insuficientes (20-30 ng/mL) de VD es casi universal y aproximadamente 2 tercios de esta población tienen niveles deficitarios (<20 ng/mL). Este hecho empeora en caso de cirrosis avanzada y a medida que aumenta la disfunción hepática^{5,6}.

Existe un interés creciente acerca de las funciones no clásicas o extraesqueléticas de la VD. Se ha descrito que los niveles insuficientes de VD en la EHC se asocian con un incremento de infecciones bacterianas⁷, complicaciones por hipertensión portal, severidad de la fibrosis hepática y mortalidad⁸. Dada la cada vez más importante conexión

entre la VD y la enfermedad hepática, parece oportuno explorar esta relación en los pacientes con EHC avanzada.

Como objetivos primarios nos planteamos conocer la prevalencia de déficit o insuficiencia de VD en los pacientes con EHC en nuestra área de salud, así como examinar si había diferencias en función de la etiología de la EHC, la presencia de cirrosis hepática o el grado funcional de la misma. Además, en una segunda fase, decidimos comprobar si el aporte de VD conseguía corregir los niveles deficitarios y si ello implicaba una mejora en el estado funcional de la EHC.

Material y métodos

Se realizó un estudio de todos los pacientes con EHC que acudieron de manera consecutiva a la consulta monográfica de hepatología de nuestro hospital de tercer nivel (Complejo Asistencial Universitario de León) durante los meses de marzo y abril de 2014.

En la primera etapa se registraron todos los pacientes con EHC que acudieron a nuestra consulta durante el periodo de estudio. Se excluyeron todos aquellos pacientes que estaban recibiendo aporte extra de calcio o VD. Se realizaron determinaciones plasmáticas de enzimas hepáticas, albúmina, creatinina, plaquetas, concentración sérica basal de VD (25-hidroxi-vitamina D [25-OH-VD]) y parámetros de coagulación. Se recogieron diferentes variables epidemiológicas, etiología de la EHC, estadio de la enfermedad, presencia o no de cirrosis, episodios de descompensación asociados y necesidad de tratamiento.

La concentración sérica normal de VD (30-50 ng/mL) y el estado de insuficiencia (20-30 ng/mL) o déficit (< 20 ng/mL) se establecieron según el consenso de las sociedades de endocrinología².

En un segundo tiempo, se administraron diferentes dosis de vitamina D3, calcifediol (25-OH-VD) a aquellos pacientes con déficit e insuficiencia de VD durante aproximadamente 3 meses. En sujetos con concentración insuficiente, 2.285 UI/día y en aquellos con déficit se aportaron 3.200 UI/día. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de VD, variables analíticas y de función hepática (Child-Pugh vigente desde el año 1973 y MELD escala del año 2000) al finalizar el tratamiento y se compararon con los datos basales. Se llamó telefónicamente a los pacientes, al mes de comenzar el tratamiento, para comprobar adherencia y cumplimiento de dosis, la posible presencia de efectos adversos y asegurar la realización de control analítico en la fecha indicada^{9,10}.

Todos los pacientes fueron informados antes de recibir los suplementos de VD de los posibles efectos beneficiosos que esperábamos, ya fuera en el mismo momento de la consulta o en el día en que acudían a nuestro servicio a recibir la pauta asignada de tratamiento e indicaciones para tomarlo y realizar analítica de control al finalizar el mismo.

El análisis estadístico se realizó con el programa PASW statistics 18 (SPSS). Las variables cualitativas se expresaron mediante número absoluto y porcentaje. Las cuantitativas en términos de media y desviación estándar. Se utilizó el test de la chi cuadrado para comparar proporciones referentes a variables cuantitativas y el de la t de Student para valorar diferencias entre las medias de las variables cualitativas. Para las comparaciones intrasujeto se utilizó el test de la U de Mann Whitney para muestras relacionadas. Se realizó el análisis de correlación de Spearman para valorar la asociación entre 2 variables cuantitativas. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Población y características basales

Durante el periodo de estudio se recogieron en total 94 pacientes con EHC, cuyas características basales se representan en la [tabla 1](#). El 65% eran varones, con una media de edad de $57,5 \pm 13,7$ años. El 48% (45/94) de la serie tenía cirrosis hepática, siendo el 82% varones, todos ellos con fibroscan compatible ([tabla 2](#)). Un 61% en estadio A de Child, un 29% en estadio B y un 10% en el C. Con respecto a las puntuaciones MELD, el 8,5% tenía valores superiores a 20 y el 55% inferiores a 10. De los sujetos con cirrosis hepática, el 29% no tenían varices. En 35 casos había ascitis grado I, 2 presentaban trombosis de la vena porta y 4 hepatocarcinoma.

Etiología de la hepatopatía crónica

Con relación al origen de la EHC, el 46,2% se debía al virus de la hepatitis C (VHC), el 27% al consumo de alcohol, el 9,6% a hepatitis autoinmune y el 5,4% a la cirrosis biliar primaria, siendo el resto causados por virus de la hepatitis B y esteatohepatitis no alcohólica. En los pacientes con cirrosis

Tabla 1 Características basales de la población a estudio

Variables	Pacientes (n = 94)
Edad (rango)	57.5 (30-88)
Sexo (varones %)	65
Cirrosis % (n)	48 (45)
Etiología EHC n (%)	
VHC	43 (45)
Alcohólica	25 (27)
HAI	9 (9,6)
CBP	5 (5)
EGHNA	2 (2,1)
Vitamina D (media $\pm$ DE)	18,8 $\pm$ 9,02 ng/mL

CBP: cirrosis biliar primaria; DE: desviación estándar; EGHNA: enfermedad grasa del hígado no alcohólica; HAI: hepatitis autoinmune; VHC: virus de la hepatitis C.

Tabla 2 Características basales de la población cirrótica

Cirrosis	n = 45
Sexo varones n (%)	37 (82,2)
Edad (media $\pm$ DE)	61,04 $\pm$ 11,6
Child A (%)	61
Child B (%)	29
Child C (%)	10
Etiología n (%)	
Alcohólica	23 (51)
VHC	10 (22)
CBP	2 (4,4)
HAI	2 (4,4)
Otras	8 (16)
Vitamina D (media $\pm$ DE)	15,91 $\pm$ 6,47 ng/mL
Child A	16,52 $\pm$ 4,6 ng/mL
Child B	16,58 $\pm$ 7,3 ng/mL
Child C	7,75 $\pm$ 5,3 ng/mL
Ascitis n (%)	
No o con respuesta a diuréticos	35 (78)
Moderada o a tensión	10 (22)
Encefalopatía n (%)	8 (18)
Trombosis portal n (%)	2 (4,4)
Varices n (%)	
No	13 (29)
Grado I	10 (23)
Grado II	12 (25)
Grado III	10 (23)

CBP: cirrosis biliar primaria; DE: desviación estándar; HAI: hepatitis autoinmune; VHC: virus de la hepatitis C.

hepática, el 52% era secundaria a alcohol y el 22% se debía al VHC.

Concentración sérica basal de vitamina D

El 87% de los pacientes de nuestra cohorte con EHC tenían niveles insuficientes o deficitarios de VD. La concentración media de VD en la serie fue de $18,8 \pm 9,02$ ng/mL. En los pacientes cirróticos la media se encontraba en $15,9$ ng/mL, cifras inferiores a los individuos no cirróticos

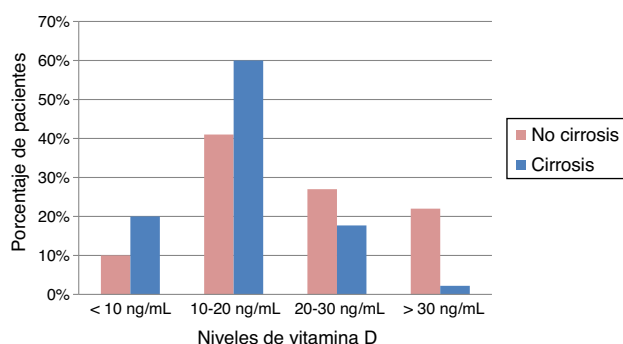


Figura 1 Concentración sérica de VD.

con valores medios de 21,6 ng/mL, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$). Dentro de los cirróticos, se observó que existía un mayor déficit cuando la etiología de la EHC era por consumo de alcohol, con concentración media de VD de 14,1 ng/mL ($p=0,002$). Prácticamente el 80% de los pacientes cirróticos tenían déficit de VD, y este era extremo (< 10 ng/mL) en un 20% de los casos, como se representa en la [figura 1](#).

Relación entre vitamina D y función hepática

Se comprobó que los valores de VD tenían una relación directa con el grado funcional hepático tal y como se muestra en la [tabla 2](#), dado que la concentración en valores cuantitativos de VD era inferior en los pacientes en estadio Child C ($p=0,019$). También se observó cómo había una correlación directa entre las concentraciones plasmáticas de VD y los valores de albúmina y plaquetas e inversa con el INR y la bilirrubina ($p<0,005$). Así, los pacientes con $< 50 \times 10^9$ plaquetas/L tenían una concentración sérica de VD de $9,5 \pm 5,9$ ng/mL y los de $> 100 \times 10^9$ plaquetas/L $21,21 \pm 9,37$ ng/mL.

Respuesta a los suplementos de vitamina D

También quisimos conocer el grado de respuesta o normalización de los valores de VD tras administrar el suplemento en los individuos con déficit o insuficiencia de VD. Se trataron 44 pacientes con aportes de VD con las dosis previamente indicadas, durante 90 días. La dosis media utilizada fue de 2.914 UI/día. Tras el tratamiento, los valores medios de VD alcanzados fueron de 81,89 ng/mL, consiguiendo cifras normales de > 30 ng/mL en el 95,45% de los pacientes. Los valores se normalizaron en el 93,8% de los pacientes no cirróticos versus el 89,3% de cirróticos, a pesar de recibir menores dosis, siendo el nivel alcanzado de VD superior en los no cirróticos ($p<0,05$). La concentración sérica media postratamiento en los no cirróticos fue de 109 ng/mL y en los cirróticos de 77,8 ng/mL; aunque se superan dosis superiores consideras tóxicas en ningún caso se registraron efectos adversos. Los pacientes con EHC secundaria a alcohol y por VHC eran los que presentan valores inferiores de VD. Se observó una mejoría significativa del grado de insuficiencia hepática medido por el score de Child-Pugh en los cirróticos que normalizaron la concentración plasmática de VD ($p<0,05$), no así en los valores de MELD, que pasaron

de 11,02 a 8,96 ($p=0,09$), sin alcanzar la significación estadística probablemente debido al escaso número de la muestra. Un 92,6% presentaron niveles séricos de albúmina $> 3,5$ g/dL al final del tratamiento ($p<0,001$), siendo este el único parámetro analítico que mostró mejoría significativa tras el aporte de VD. Se suspendió el tratamiento a 3 pacientes, uno por sospecha de hipercalcemia y 2 por temblores. Sin embargo no se observaron diferencias en los niveles sanguíneos de calcio, antes y después del tratamiento. En el periodo de seguimiento se produjeron 3 exitus por complicaciones asociadas a la cirrosis.

Discusión

La importancia de la VD radica en la multitud de funciones que desempeña, pues se ha descrito que controla al menos la expresión de 200 genes involucrados en la proliferación, diferenciación, angiogénesis e inmunomodulación^{11,12}. De este modo, se ha relacionado la deficiencia de VD con un aumento del riesgo de presentar enfermedades autoinmunes, progresión de ciertos tipos de cáncer (colon, próstata y mama), un incremento de fenómenos cardiovasculares, diabetes mellitus e incluso infecciones¹³⁻¹⁶. Sus funciones antiinflamatorias, inmunomoduladoras y sus propiedades antifibróticas desempeñan un importante papel destacado en la patogénesis y tratamiento de multitud de enfermedades, entre ellas las hepáticas^{11,12}.

La VD tiene un metabolismo bien conocido. La principal fuente de VD proviene de la exposición a la luz solar. En la epidermis es transformada en vitamina D3 (colecalciferol) gracias a la radiación ultravioleta. Otra pequeña proporción proviene de la dieta, en forma de vitamina D2 (ergocalciferol) o D3 que es absorbida en el intestino delgado gracias a la acción de los ácidos biliares. La VD puede ser almacenada en los adipocitos o sufrir la primera hidroxilación a nivel hepático, que da lugar al metabolito 25-OH-VD. Es el más abundante, carece de actividad biológica y se usa para determinar la concentración sérica de VD en sangre periférica¹⁷. Este metabolito sufre una segunda hidroxilación en los túbulos renales proximales, convirtiéndose en 1,25 dihidroxi-vitamina D o calcitriol, que es activo biológicamente.

Existe, como ya se ha mencionado, un déficit importante de VD a nivel mundial. Se ha comprobado que incluso entre la población joven y sana, esta carencia es habitual. En los EE. UU., se calcula que entre el 25 y el 50% de la población adulta tiene niveles deficitarios de VD¹⁸. En el caso de la enfermedad hepática, los valores bajos de VD se han asociado con mayor grado de fibrosis hepática, mayor riesgo de disfunción hepática, de esteatohepatitis no alcohólica, osteodistrofia y hepatocarcinoma⁷. En la infección por VHC, la presencia de niveles subóptimos de VD ha sido relacionada con peor tasa de respuesta al tratamiento antiviral basado en esquemas de interferón y ribavirina^{8,19,20}. Existe bastante controversia en este tema como señala el estudio de Melo-Villar et al., en el que se demuestra que los niveles óptimos de VD no son factor independiente para alcanzar respuesta viral sostenida al tratamiento antiviral²¹. Aunque como afirman Ladero et al. en su publicación del 2012 parece que los niveles de VD no guardan relación con las pruebas de función hepática, el grado de fibrosis o el genotipo de IL28B²².

Incluso en la enfermedad por depósito de grasa, que es la causa principal de EHC en los países desarrollados, se ha comprobado que la VD disminuye la inflamación a nivel sistémico, lo que podría tener un papel importante dentro de las opciones terapéuticas²³.

Múltiples estudios han sugerido que existe un origen multifactorial para la carencia de VD²⁴. El déficit no es solo por disfunción hepatocitaria e incapacidad para hidroxilar la VD, sino que también puede deberse a malabsorción intestinal, exceso de excreción urinaria, alteración de la circulación enterohepática, aumento del catabolismo, disminución de la ingesta y de la exposición solar²³⁻²⁵. Recientemente se han relacionado concentraciones séricas bajas de VD con cifras elevadas de colesterol LDL, HDL y bajas de fosfatasa alcalina y hemoglobina²¹. Algunos autores recomiendan el tratamiento con suplementos de VD, en pacientes con cirrosis hepática para la prevención de la pérdida de masa ósea²⁶.

Como hemos comprobado en nuestra cohorte, la mayoría de los sujetos con EHC tiene concentraciones séricas insuficientes de VD. Inicialmente se creía que este hecho solo afectaba a pacientes con enfermedades colestásicas, sin embargo, hay evidencia de que pacientes con otras EHC como aquellas ocasionadas por el alcohol, el VHC o la esteatohepatitis, presentan también niveles subóptimos de VD²⁷. En nuestro estudio, donde se recogían pacientes con EHC de diferentes etiologías, el 87% de los individuos con hepatopatía crónica presentaban valores insuficientes (< 30 ng/mL) de VD, siendo este porcentaje mayor en los cirróticos. Este hallazgo es similar al publicado por Arteh et al., donde la prevalencia de insuficiencia de VD se presentaba en el 92% de la serie, e igualmente con mayor prevalencia en los pacientes cirróticos²⁸. Lo mismo se expone en otro estudio de Miroliaee et al., en el que el 68% de los sujetos tenían valores de concentración sérica de VD por debajo del límite normal, siendo mayor también en aquellos pacientes con peor grado de función hepática²⁹. En el estudio de Melo-Villar et al., el 66% de los pacientes con VHC tiene niveles de VD < 30 ng/mL²¹.

Al igual que los datos presentados previamente por Malham et al.⁷, en nuestra cohorte el grupo de pacientes con hepatopatía crónica por alcohol era el que presentaba mayor déficit de VD, con niveles medios de 14 ng/mL. Esto probablemente sea debido a la mayor proporción de cirróticos alcohólicos en nuestro medio y a la ya conocida asociación entre cirrosis alcohólica y desnutrición, que puede actuar como factor coadyuvante al déficit de VD³⁰. Asimismo, como se ha demostrado en estudios previos, la hipovitaminosis D guarda una relación directa con el nivel de desnutrición de los pacientes con EHC²⁶.

De acuerdo con los datos obtenidos y con la mayoría de lo publicado hasta el día de hoy, el grado funcional de la EHC tiene una relación directa con la concentración sérica de VD. Esto ocurre con parámetros analíticos como la albúmina y las plaquetas. Lo contrario sucede con el INR y las cifras de bilirrubina, que presentan relación inversa con los niveles de VD.

La necesidad de tratamiento en los pacientes con EHC que presentan déficit de VD es universal. Es importante, en primer lugar, señalar que es un tratamiento que no está exento de riesgo, dado que una excesiva ingesta puede desencadenar efectos tóxicos leves como náuseas, debilidad, estreñimiento e irritabilidad, hasta graves

como hipercalcemia sintomática, pérdida ósea o cálculos renales³¹. Tras el aporte oral de VD se consiguen normalizar la concentración sérica en el 95% de los pacientes de nuestra serie. Al igual que en el estudio de Ladero et al., llevado a cabo en 108 pacientes con VHC, todos ellos normalizan los niveles de VD tras aporte vitamínico, aunque la corrección de la concentración de VD no cambia la concentración de ARN-VHC y tampoco mejora las pruebas bioquímicas²². En nuestro estudio, parece que existe una posible relación entre la normalización de los niveles de VD y la mejoría de la función hepática medida por la escala de Child-Pugh. Pudimos comprobar que había una mejoría del grado de Child-Pugh y cómo además aumentaba la concentración plasmática de albúmina hasta 1,30 g/dL de media. Además este parece un tratamiento seguro, dado que aún superando en algunos casos los valores máximos considerados (100 ng/mL) no se registraron síntomas por toxicidad. Tan solo en 3 casos se suspendieron los suplementos de VD por sospecha de hipercalcemia, que en ninguno de ellos se llegó a confirmar analíticamente. Hay que tener en cuenta que estos pacientes en los que se superó el valor de 100 ng/mL, en próximos controles tras suspensión de tratamiento, la VD regresaba a valores óptimos cerca de los 50 ng/mL.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. La concentración sérica de VD, como sabemos, es muy variable y dependiente de la exposición solar. Los datos recogidos y el tratamiento se realizaron durante el final del invierno y el comienzo de la primavera (marzo y abril principalmente), meses que se caracterizan por la presencia de escasas horas solares debido a la climatología adversa de nuestra provincia, disminuyendo así el efecto de la exposición solar. El seguimiento fue de tan solo unos meses, y por tanto, no disponemos de datos a largo plazo, por lo que no sabemos si el aporte de VD debe hacerse de manera puntual o periódica para mantener los niveles sanguíneos en rango óptimo. No disponemos de los datos de fibrosis medida por elastometría, que hubiesen sido interesantes para comprobar si existe relación entre el grado de fibrosis y los niveles sanguíneos de VD. Del mismo modo, habría que realizar estudios posteriores para determinar si son los niveles óptimos de VD los que influyen en la función hepática, o es la mejoría de la EHC la que aumenta los niveles séricos de VD, hecho que no podemos asegurar debido a falta de grupo control y aleatorización, dado que el tratamiento se realizó dentro de la práctica asistencial habitual.

De todos modos, creemos que nuestra serie representa el conjunto tipo de pacientes habituales con EHC en nuestras consultas especializadas, por lo que los resultados podrían ser aplicables a otros centros con características poblacionales similares. Aunque recogimos datos de casi una centena de pacientes, solamente tratamos a menos de la mitad, por lo que hubiese sido conveniente disponer de una muestra mayor. Igualmente se desconocen cuáles son las dosis óptimas de suplementos de VD que habría que administrar a estos pacientes, cuál es el dintel basal para considerar inicio de tratamiento, su duración y si debe ser diferente en las distintas etiologías de la enfermedad hepática crónica.

En conclusión, dada la alta prevalencia de déficit y/o insuficiencia de VD en los pacientes con EHC y el potencial beneficio de su tratamiento, parece aconsejable realizar un cribado con determinaciones periódicas de VD en esta población. El tratamiento con VD en los casos necesarios

parece efectivo y seguro. El tratamiento con VD en los casos necesarios podría ser efectivo y seguro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gonzalez-Padilla E, Soria Lopez A, Gonzalez-Rodriguez E, Garcia-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco MV, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in medical students in Gran Canaria, Canary Islands (Spain). *Endocrinol Nutr*. 2011;58:267–73.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005;16:713–6.
- Robinson DL, Jarvis CD. Superior colliculus neurons studied during head and eye movements of the behaving monkey. *J Neurophysiol*. 1974;37:533–40.
- Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: Vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:125–36.
- Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:513–20.
- Cholongitas E, Theodoridou E, Goulis J, Tsochatzis E, Akriviadis E, Burroughs K. Review article: The extra-skeletal effects of vitamin D in chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:634–46.
- Malham M, Jorgensen SP, Ott P, Agnholt J, Vilstrup H, Borre M, et al. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World J Gastroenterol*. 2011;17:922–5.
- Petta S, Grimaudo S, Marco VD, Scazzone C, Macaluso FS, Camma C, et al. Association of vitamin D serum levels and its common genetic determinants, with severity of liver fibrosis in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat*. 2013;20:486–93.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60:646–9.
- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31:864–71.
- Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: The importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2012;57:897–909.
- Messa P, Alfieri C, Rastaldi MP. Recent insights into vitamin D and its receptor. *J Nephrol*. 2011;24 Suppl 18:S30–7.
- Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hype. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1547–56.
- Christakos S, DeLuca HF. Minireview: Vitamin D: Is there a role in extraskeletal health. *Endocrinology*. 2011;152:2930–6.
- Duzhenkova NA, Savich AV. [Characteristics of the effect of gamma-irradiation on the amino acid composition of collagen as modified by a gaseous atmosphere]. *Radiobiologiya*. 1986;26:604–10.
- Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45:256–66.
- Iruzubieta P, Teran A, Crespo J, Fabrega E. Vitamin D deficiency in chronic liver disease. *World J Hepatol*. 2014;6:901–15.
- Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone*. 2002;30:771–7.
- Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, von Wagner M, Hassler A, Vermehren J, et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol*. 2011;54:887–93.
- Gal-Tanamy M, Bachmetov L, Ravid A, Koren R, Erman A, Tur-Kaspa R, et al. Vitamin D: An innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes. *Hepatology*. 2011;54:1570–9.
- Melo-Villar L, Lampe E, de Almeida AJ, de P. Scalioni L, Lewis-Ximenez LL, Miguel JC, et al. Hypovitaminosis D and its relation to demographic and laboratory data among hepatitis C patients. *Ann Hepatol*. 2015;14:457–63.
- Ladero JM, Torrejon MJ, Sanchez-Pobre P, Suarez A, Cuenca F, de la Orden V, et al. Vitamin D deficiency and vitamin D therapy in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2013;12:199–204.
- Rhee EJ, Kim MK, Park SE, Park CY, Baek KH, Lee WY, et al. High serum vitamin D levels reduce the risk for nonalcoholic fatty liver disease in healthy men independent of metabolic syndrome. *Endocr J*. 2013;60:743–52.
- Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int*. 1997;60:148–54.
- Stokes CS, Volmer DA, Grunhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int*. 2013;33:338–52.
- Lopez-Larramona G, Lucendo AJ, Tenias JM. Association between nutritional screening via the Controlling Nutritional Status index and bone mineral density in chronic liver disease of various etiologies. *Hepatol Res*. 2015;45:618–28.
- Lim LY, Chalasani N. Vitamin d deficiency in patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14:67–73.
- Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2624–8.
- Miroliaee A, Nasiri-Toosi M, Khalilzadeh O, Esteghamati A, Abdollahi A, Mazloumi M. Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: a cross-sectional study. *Hepatol Int*. 2010;4:634–40.
- Lopez-Larramona G, Lucendo AJ, Gonzalez-Delgado L. Alcoholic liver disease and changes in bone mineral density. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105:609–21.
- Kaur P, Mishra SK, Mithal A. Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83:327–31.