



# BOLETÍN



## DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

SERVICIO DE FARMACIA DE ATENCIÓN PRIMARIA. CANTABRIA

AÑO XXX

NÚMERO 3

2022

Autores: Prieto Sánchez R\*, Borrego Izquierdo Y\*,  
Dominguez Urbistondo G\*, Casado Casuso S\*

### INTRODUCCIÓN

## SUMARIO

### EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

Introducción y objetivo	pág 1
Papel fisiológico	pág 1
Evidencia científica	pág 2
Niveles plasmáticos	pág 4
Seguridad	pág 4
Datos de Cantabria	pág 5
Recomendaciones	pág 5
Conclusiones	pág 7

La vitamina D (Vit D), además de ser un micronutriente esencial, es una hormona involucrada en el sistema endocrino cuya función es la regulación de la homeostasis mineral, protección de la integridad del esqueleto, modulación del crecimiento y la diferenciación celular en una variedad de tejidos.

En los últimos años, la determinación de los niveles plasmáticos de Vit D ha aumentado un 50% en nuestro entorno, lo que ha conllevado a un incremento en el número de prescripciones. Esta tendencia se ha visto agravada por la pandemia de Covid-19, que supuso un confinamiento de la población, con mucha población sin acceso a la luz solar directa. Por todo ello se llegó a decir que la población tenía una supuesta pandemia de hipovitaminosis de Vit D.

### OBJETIVO

- Revisar las **causas y consecuencias** de la generalización de las determinaciones plasmáticas de Vit D y del aumento asociado de sus prescripciones.
- Valorar la **seguridad** de la suplementación con Vit D.
- Emitir unas **recomendaciones generales** de un uso adecuado de suplementos con Vit D.

### PAPEL FISIOLÓGICO VIT D

### CICLO FISIOLÓGICO DE LA VIT D

La Vit D la podemos obtener a través de la luz solar, obteniendo Vit D<sub>3</sub> (colecalfiferol) o gracias a los alimentos ricos en esta vitamina,

En este boletín se hace un repaso del papel fisiológico que tiene la vitamina D en nuestro organismo, de la evidencia científica de los beneficios de la suplementación con vitamina D, así como de las controversias que han surgido en los últimos tiempos.

También se aportan datos sobre la evolución del consumo en Cantabria y se revisa la seguridad en el uso de este tipo de suplementos. Para finalizar se hacen una serie de recomendaciones en cuanto a la determinación de niveles plasmáticos, pacientes de riesgo y candidatos para administrar la vitamina D.

\* Farmacéutica Especialista de Atención Primaria.

obteniendo vit D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> (ergocalciferol y colecalciferol). Para que puedan llegar a actuar en nuestro organismo es necesario que se produzca una doble hidroxilación.

- **Primera hidroxilación en el hígado:** convirtiéndose en 25-hidroxivitamina D o 25(OH)-D, también denominada calcidiol o calcifediol.
- **Segunda hidroxilación en el riñón:** (la parathormona es quien estimula esta segunda hidroxilación) convirtiéndose en 1,25-dihidroxivitamina D o 1,25 (OH)-D, denominada calcitriol; el metabolito hormonalmente más activo de este sistema endocrino. Su principal función es el mantenimiento del metabolismo fósforo-calcio por sus acciones a nivel renal e intestinal; además de otras funciones,

## PAPEL FISIOLÓGICO DE LA VIT D

La Vit D mantiene la homeostasia del calcio en el organismo, gracias a la intervención también de la parathormona y la calcitonina.

También tiene un papel en la función muscular, estimula la absorción intestinal, reabsorción renal y liberación de calcio desde el hueso. Todo ello hace que se aumenten los niveles de calcio en el hueso.

Cuando se produce un déficit de esa vitamina en los adultos causa la **osteomalacia** y en los niños el **raquitismo**, produciendo una pérdida ósea y debilidad muscular que puede llegar a producir un aumento en el riesgo de caídas y fracturas.

El 80-90% de la Vit D se obtiene a través de la exposición solar y es importante tener en cuenta que los niveles séricos de 25 (OH)-D no se encuentran relacionados de forma lineal con la cantidad de Vit D suplementada (no por tomar mucha cantidad se obtienen mayores niveles).

## CANTIDAD DIARIA RECOMENDADA



**Figura 1.** Cantidad diaria recomendada Vit D calculada asumiendo exposición solar nula y máxima necesidad biológica

## CONTROVERSIAS

- No se han establecido los niveles plasmáticos adecuados de Vit D, ni el nivel por debajo del cual se debería iniciar una suplementación con Vit D en los pacientes. Estas cifras varían en función de qué organismo o sociedad científica se consulte.
- Supuesta pandemia de hipovitaminosis de Vit D, debido a que los niveles varían en función de la técnica analítica utilizada y a que hay un nivel consensuado para definir hipovitaminosis.
- Se le han atribuido supuestos efectos extraóseos a la Vit D que más adelante se detallarán.
- Han surgido diferentes intereses económicos en su consumo.

Todo ello ha contribuido en un incremento del consumo de estos suplementos lo que ha conllevado a un **aumento de los efectos adversos**, así como de intoxicaciones; originando un problema de salud.

## ¿QUÉ DICE LA EVIDENCIA?

Nos vamos a centrar en la evidencia disponible en cuanto a:

### 1. VALORES ÓPTIMOS VIT D Y DEFINICIÓN DE DEFICIENCIA

Si revisamos la literatura científica podemos comprobar que no hay unanimidad en cuanto a definir el nivel plasmático óptimo para la salud ósea.

Así el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y el Institute of Medicine (IOM) consideran que una concentración  $\approx$  20 ng/ml sería adecuada para asegurar la salud ósea, mientras que otras como The Endocrine Society y la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral lo fijan en  $\geq$  30 ng/ml.

Según el NICE define la deficiencia de Vit D en niveles  $<$  10 ng/ml y el rango adecuado en  $>$  20 ng/ml, mientras que el IOM establece la deficiencia en  $<$ 12 ng/ml y el rango adecuado en  $>$ 20 ng/ml. Pero ambos mantienen que la

deficiencia de vit D es en la que siempre hay que implementar con suplementación.

Niveles plasmáticos 25(OH)-D	
Adecuados	20 ng/ml ≈ 50 nmol/l
Insuficiencia	<12 ng/ml ≈ <50 nmol/l
Deficiencia	<10 ng/ml ≈ <25 nmol/l
Efectos adversos	>50 ng/ml ≈ 125 nmol/l

Tabla 1. Valoración de los niveles plasmáticos 25(OH)D

Todo esto se complica también por la gran variedad de métodos para la determinación analítica, que hacen variar los resultados en función de la técnica utilizada.

## 2. BENEFICIO DE REALIZAR UN CRIBADO POBLACIONAL

Actualmente el NICE dice que la evidencia de realizar un cribado poblacional de Vit D no está justificada en adultos asintomáticos.

## 3. BENEFICIOS A NIVEL ÓSEO DE LA VIT D

Debido a la regulación de la relación entre el calcio y el fósforo la Vit D se ha asociado a un aumento de la densidad ósea y por tanto a la prevención de la osteoporosis.

Pero los metanálisis realizados concluyen que el efecto es tan pequeño que no se justifica su uso para la mejora de la salud músculo esquelética.

- **Efecto sobre la densidad y fuerza ósea:** los ensayos clínicos realizados en adultos sanos no muestran beneficios tras administrar Vit D, ni siquiera cuando se dan en dosis altas.
- **Efecto sobre la función muscular:** la evidencia obtenida en mujeres post menopáusicas que tomaban Vit D como suplemento no se vio reflejado en la obtención de un beneficio para ellas.
- **Reducción del riesgo de fracturas:** una revisión sistemática realizada en mujeres que estaban tomando 800 UI de Vit D diaria en monoterapia llegó a la conclusión de que no se observaba efecto sobre el riesgo de fractura total de cadera o de

caídas. Sin embargo, si se tomaba asociado al calcio se obtenía una moderada reducción en la incidencia de fractura de cadera de un 16%, pero **sólo en pacientes institucionalizados.**

- **Reducción del riesgo de caídas:** revisiones sistemáticas muestran que los suplementos de Vit D no redujeron la frecuencia de caídas e incluso las dosis altas se asociaron con un incremento del riesgo. Sin embargo, la **asociación de Vit D con calcio** se asocia con una reducción moderada en la incidencia de las caídas en la población anciana.

## 4. BENEFICIOS A NIVEL EXTRAÓSEO DE LA VIT D

Los suplementos de Vit D **no reducen la incidencia de cáncer ni de eventos cardiovasculares** y no se observan diferencias al comparar mortalidad general al dar vit D o placebo.

Son los datos obtenidos del estudio Vital que incluía 25.871 participantes y cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y seguridad de la suplementación con Vit D en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular y cáncer.

Problema de salud	Resultados
Dolor musculoesquelético inespecífico	No disminuye síntomas
EPOC	Beneficio si hay deficiencia de Vit D
Asma, Infecciones respiratorias	No mejora el control, no aumenta respuesta a corticoides
Depresión, fatiga	No hay efecto
Diabetes	No previene ni mejora la intolerancia a glucosa
Insuficiencia cardíaca	Pequeño aumento de la fracción de eyección sin aumentar resistencia a caminar
Síntomas menopáusicos	No hay efecto
Hipertensión	No previene ni reduce la tensión
Osteoartritis	No mejora dolor ni pérdida de cartílago
Cáncer	No reduce incidencia, se observa ligera reducción en mortalidad por cáncer
Mortalidad	No reduce mortalidad por cualquier causa

Tabla 2: Evidencias sobre efectos extraóseos suplementos vit D

## NIVELES PLASMÁTICOS

No está justificada la determinación indiscriminada en toda la población, se recomienda hacerlo en personas:

- Que presenten síntomas de deficiencia o con alto riesgo de tenerla.
- En aquellas que presenten una razón clínica.
- En personas que ya lo estén tomando para confirmar la necesidad de mantenerlo o suspenderlo.

## INDICACIONES PARA LA DETERMINACIÓN DE VIT D

### 1.- Enfermedades que afectan el metabolismo óseo:

- Osteoporosis, osteopenia, osteomalacia, raquitismo.
- Patología paratiroidea (hipo, hiperparatiroidismo). Para determinar si es patología tiroidea primaria o secundaria al déficit de Vit D.
- Alteraciones del metabolismo fosfocálcico, tales como hipo, hipercalcemia o hiperfosfatemia
- Síndromes de malabsorción como enfermedad celíaca, cirugía bariátrica.
- Enfermedad renal o hepática crónica.

### 2.- Otras indicaciones:

- Síntomas de deficiencia de vit D o alto riesgo de deficiencia (muy baja exposición al sol).
- Pacientes con tratamiento de suplemento de vit D mayor de 6 meses o con dosis altas (>2.000 UI/día).
- Niveles plasmáticos elevados de fosfatasa alcalina.
- Pacientes tratados con fármacos que interfieren la absorción y/o metabolismo de Vit D: carbamacepina, cimetidina, colestiramina, colestipol, diuréticos tiazídicos, fenitoína, fenobarbital, valproico, etc.

## SEGURIDAD

El efecto adverso más frecuente que se puede producir es la hipercalcemia y el desarrollo de cálculos renales.

Hay que tener en cuenta que los pacientes con insuficiencia renal, hiperparatiroidismo normocalcémico, sarcoidosis o tuberculosis (donde ya de por sí se produce hipercalcemia) tienen un mayor riesgo de padecer los efectos adversos con la suplementación con vit D.

Con un **nivel por encima de 50 ng/ml** puede aparecer hipercalcemia, desmineralización ósea, cálculos renales (más frecuente si se toma asociado con calcio), hipercalcemia, así como daño cardiovascular y renal. Esta intoxicación se manifiesta con síntomas inespecíficos tales como anorexia, pérdida de peso, poliuria e incluso arritmia cardíaca. Que en personas mayores o con deterioro cognitivo es difícil de diferenciar a veces de su propia patología de base.

Por todo esto en el año 2019 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa alertando sobre la detección de casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y niños.



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
AEMPS

VITAMINA D: CASOS GRAVES DE HIPERCALCEMIA  
POR SOBREDOSIFICACIÓN EN PACIENTES  
ADULTOS Y EN PEDIATRÍA

Fecha de publicación: 19 de marzo de 2019

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD  
Referencia: MUH (FV), 2/2019

Con el fin de evitar casos graves de hipercalcemia en pediatría y en pacientes adultos debidos a sobredosificación, la AEMPS recuerda las presentaciones disponibles para cada grupo y recomienda:

A los prescriptores:

- Seleccionar para cada situación la presentación del medicamento adecuada, asegurándose de que en la receta quedan anotadas con claridad la dosis por toma y la frecuencia de administración.
- Explicar a los pacientes/padres la pauta de administración y los síntomas derivados de la sobredosis de vitamina D.

A los farmacéuticos:

- Comprobar la presentación y pauta posológica y revisar con los padres/pacientes dicha pauta para asegurar su correcta comprensión.

Nota informativa

En los niños principalmente el error se debe a la administración de presentaciones para adultos que tienen concentraciones muy elevadas. Y en los adultos el error se debe a la administración diaria de presentaciones mensuales.

Los suplementos diarios con la dosis más baja son los más fisiológicos, y las presentaciones semanales o mensuales son de utilidad para

los pacientes que tienen una baja adherencia al tratamiento.

El calcifediol se recomienda reservar para los pacientes con enfermedad hepática, ya que no requiere de metabolización en el hígado.

Antes de prescribir la Vit D habrá que preguntar al paciente si ya está tomando suplementos dietéticos o complejos vitamínicos que incluyan la vit D en su composición para evitar una sobredosificación.

## INTERACCIONES DE VIT D CON OTROS FÁRMACOS

A continuación se detallan las principales interacciones medicamentosas de la Vit D:

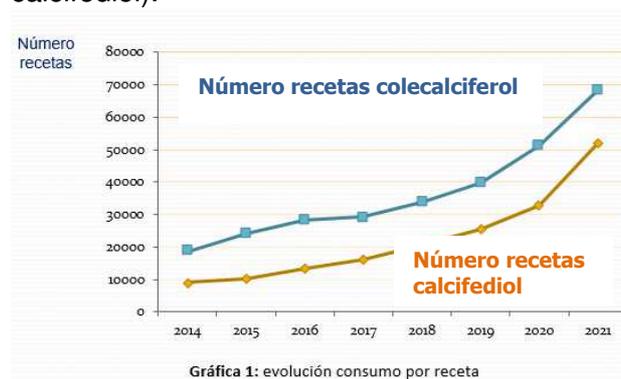
Fármaco	Mecanismo y resultado
Fenitonia, fenobarbital, primidona y otros inductores enzimáticos	Inducción enzimática. Reducen concentraciones Vit D
Glucósidos cardíacos	Potencia efecto inotrópico. Puede producir arritmias por hipercalcemia
Colestiramina, colestipol, orlistat	Reduce la absorción vit D. Distanciar 2 horas la toma
Diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida)	Reducen la excreción urinaria de calcio. Hipercalcemia.
Penicilina, neomicina y cloranfenicol	Pueden aumentar la absorción del calcio. Hipercalcemia.
Sales de magnesio	Por transporte de fosfato. Hipermagnesemia.
Verapamilo	Antagonismo de sus acciones. Posible inhibición de la acción antianginosa.
Corticosteroides crónicos	Pueden aumentar el metabolismo y la eliminación de la Vit D. Puede ser necesario aumentar dosis de Vit D.

## DATOS DE CANTABRIA

Se ha realizado una revisión de todas las prescripciones activas en Cantabria de pacientes adultos en tratamiento con Vit D en monoterapia y se han encontrado 59.554 pacientes en tratamiento con esta terapia. Tras revisar estas prescripciones se ha detectado que 938 pacientes tenían un problema de seguridad, el 1,6% de las prescripciones activas. En la mayoría de los casos el problema era que estaban pautados por horas en vez de por días.

En la gráfica que se muestra a continuación se puede observar cómo ha sido la evolución del consumo de estos fármacos desde el año 2014

(tanto en recetas de colecalciferol como de calcifediol).



## RECOMENDACIONES

No está recomendado dar suplementos de vit D a la población general que no presente factores de riesgo de deficiencia.

Está indicado en:

- Pacientes con enfermedades que afectan al metabolismo óseo.
- Pacientes con síntomas de deficiencia de Vit D o alto riesgo de tenerla (muy baja exposición al sol).
- Pacientes con tratamiento con vit D por más de 6 meses o con dosis altas ( $\geq 2.000$  UI/día).
- Pacientes con fármacos que interfieren en la absorción y/o metabolismo de la vit D: carbamacepina, valproico, diuréticos tiazídicos, fenitoína, etc.
- Población con factores de riesgo\* sin necesidad de realizar una determinación previa.

## POBLACIÓN CON FACTORES DE RIESGO\*

- **Mayores de 65 años institucionalizados:** por la baja exposición solar que tienen este tipo de pacientes.
- **Mayores de 65 años en la comunidad:** si tienen deficiencia de Vit D, osteoporosis, riesgo de caídas o antecedentes de fracturas osteoporóticas.
- **Personas con nula exposición solar:** por motivos culturales, médicos u otros. La pigmentación de la piel es uno de los factores más importantes, los individuos de piel oscura necesitan entre 3-4 veces más de exposición solar para alcanzar los mismos niveles de Vit D que los de piel clara.

- **Lactantes menores de 1 año:** con lactancia materna exclusiva.
- **Niños de 1 a 4 años:** según la NICE. En la revisión Cochrane realizada recomiendan de 1 a 2 años.
- **Obesidad:** tanto en niños como adultos obesos.

## RECOMENDACIONES GENERALES

- Personas sanas: **tomar el sol de 10 a 15 minutos** de 2 a 3 veces por semana, en la máxima superficie dérmica sin protección solar para poder sintetizar así más Vit D.
- Personas con riesgo: tomar el sol de 10 a 15 minutos **a diario**, en la máxima superficie dérmica sin protección solar para poder sintetizar así más Vit D.
- Es mejor poco tiempo y a menudo.
- Hora del día recomendada: en la franja de máxima incidencia que es de 11 a 15 horas, porque es cuando la radiación ultravioleta es mayor, que es la que hace que se pueda sintetizar la Vit D. Hay que recordar a los pacientes que sería como máximo 15 minutos, para evitar quemaduras solares, después de ese tiempo se recomienda utilizar protección solar adecuada.
- Realizar ejercicio.

- Tener una dieta rica en calcio (1.000– 1.500 mg/día).

## Alimentos ricos en vitamina D

Vitamina D por cada 100 gramos

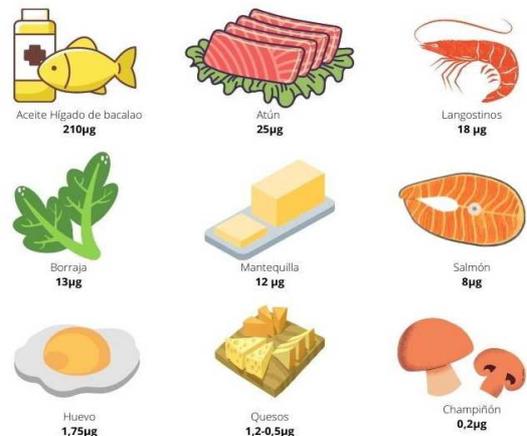


Figura 2: Alimentos ricos en vit D

## RECOMENDACIONES DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Hay datos limitados relativos al uso de Vit D en las embarazadas. La ingesta de Vit D recomendada en embarazadas o periodo de lactancia es la misma que en mujeres sin dicha condición. Se excreta por la leche materna por lo que puede causar hipercalcemia en el lactante.

Principio activo	Presentación	Embarazo	Lactancia
Calcifediol	Calcifediol 0.266 mg cápsulas, 0.266 mg solución oral, 0.1 mg/ml gotas orales	Evitar en embarazo como medida de precaución, al menos que se considere necesario, si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.	No se debe utilizar
	Calcifediol 3 mg ampollas para solución oral	Contraindicado	
Colecalciferol	Colecalciferol 25.000, 50.000 y 100.000 ampolla para solución oral	No se recomienda en embarazo. Si se utiliza la dosis diaria no debe > 600 UI vit D	Podría prescribirse si fuera necesario
	Colecalciferol 10.000 y 25.000 UI/ml gotas orales	Ingesta diaria recomendada embarazada 400 UI. Con deficiencia vit D hasta 2.000 UI/día. Consejo médico: requerimientos pueden variar según gravedad y respuesta.	
	Colecalciferol 800 UI comprimidos	Podría ser utilizado durante embarazo solo en caso de déficit vit D. Ingesta ≤ 600 UI/día.	

Tabla 3: Recomendaciones sobre administración de vit D embarazo y lactancia

No se recomiendan las dosis semanales o mensuales durante el embarazo por razones de seguridad. De hecho, la presentación de calcifediol de 3 mg en ampollas está contraindicada en el embarazo y lactancia. Se debe evitar una sobredosificación porque una hipercalcemia prolongada puede provocar

retraso físico y mental, estenosis aórtica supraválvular y retinopatía en el feto.

La **recomendación general** es no administrarlo durante el embarazo y lactancia, únicamente en caso de que el posible beneficio justifique el riesgo potencial para el feto o el recién nacido.

La dosis diaria recomendada en el embarazo debe ser inferior a 600 UI de vit D. El colesteciferol puede administrarse hasta las

2.000 UI/diarias sólo en caso de que haya un déficit de Vit D y bajo supervisión médica.

Grupo poblacional	Monitorización 25 (OH)-D justificada	Suplementación vit D justificada
Población general asintomática sin factores riesgo	NO	NO
Edad avanzada no institucionalizados	NO	NO
Edad avanzada institucionalizados	SÍ (como intervención previa al planteamiento de la suplementación)	Únicamente en caso de confirmarse deficiencia. Mejor asociada a calcio.
Patología paratiroidea	SÍ	En enfermedad renal crónica con hiperparatiroidismo grave o progresivo. En hipoparatiroidismo calcitriol.
Patología renal	Únicamente enfermedad renal crónica con hiperparatiroidismo grave o progresivo	
Alteraciones del metabolismo fosfocálcico	SÍ	Únicamente en caso de confirmarse deficiencia
Síndromes malabsortivos	SÍ	SÍ
Embarazo y lactancia	Únicamente si existen factores de riesgo adicionales de deficiencia vit D	Evitar a menos que el posible beneficio justifique el riesgo potencial

Tabla 4: Recomendaciones monitorización y suplementación Vit D grupos poblacionales

## IMPACTO DEL COVID-19

Durante la pandemia del Covid-19 y con los confinamientos estrictos llevados a cabo por la población, circularon muchas noticias sobre el riesgo de déficit de Vit D en la población y los supuestos beneficios de la misma en la prevención y mejora de la infección por Covid-19.

En la actualidad no se dispone de datos que apoyen el uso de suplementación con Vit D en pacientes con Covid-19 ni con otras enfermedades infecciosas.

## CONCLUSIONES

- En los últimos años se ha observado un **aumento** importante en el **número de determinaciones de niveles y prescripción de suplementos**.
- No se ha demostrado los supuestos beneficios óseos ni extraóseos en personas sin síntomas de déficit.
- No se debe monitorizar la vit D en la población general y se recomienda determinar niveles sólo en los grupos de riesgo de deficiencia.
- No hay consenso sobre el umbral de 25(OH)-D por debajo del cual se debe iniciar el tratamiento.

- Por todo ello hay que aplicar unos **criterios de adecuación**: no se recomienda administrar suplementos de vit D en la población general sin factores de riesgo de deficiencia, sólo en grupos de población con factores de riesgo de déficit sin realizar determinación plasmática previa y en personas en las que esté indicada la determinación, cuando el resultado demuestra déficit.

### SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

**GERENCIA DE ATENCIÓN PRIMARIA**  
Calle Vargas 57 (5ª, 7ª y 8ª planta)  
39010 Santander Teléfono: 942 20 27 93

ISSN: 1576-8295

Dep Legal: SA 165-2000

<http://www.scsalud.es/web/scs/farmacia>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cribado y suplementación de vitamina D en adultos. Sol y sombras. BITn 2018;26(4).
2. JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Nancy R. Cook, Sc.D et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2019;380:33-44.
3. Reacciones adversas a medicamentos. Boletín informativo del Centro de Farmacovigilancia Comunidad de Madrid. Vol 26, nº3, Oct 2019.
4. Suplementos de vitamina D: de la sobremedicación a la deprescripción. Cadime. 2020; 35(1) .<http://dx.doi.org/10.11119/BTA2020-35-01>
5. Lucas A et al. Vitamin D and health outcomes. Then came the randomized clinical trials. JAMA. 2019; 322 (19):1866-1868.
6. Gómez de Tejada Romero MJ et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D Rev Osteoporos Metab Miner 2011 3;1:53-64
7. Vitamina D en adultos: ¿está sobrevalorada? INFAC. Vol 28, nº1. 2020
8. Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y pediatría. Nota informativa de la AEMPS 2/2019.
9. Mariela Varsavsky, Pedro Rozas Moreno, Antonio Becerra Fernández y cols. Recomendaciones de vitamina D para la población general. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017;64(S1):7-14