

Vitamina D: indicaciones para el cribado y tratamiento

Cristina Carbonell Abella

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Vía Roma, Barcelona, España. Profesora asociada, Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona.

Correo electrónico: ccarbonell.bcn.ics@gencat.cat

Puntos clave

- La vitamina D es un nutriente esencial.
- La principal fuente es la síntesis cutánea. La dieta supone entre un 10% y un 20% del aporte diario.
- La principal causa de déficit de vitamina D es la falta de sol o los trastornos malabsortivos.
- Cuando está clínicamente indicado, la determinación de la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] es la medida de elección para conocer el estatus de vitamina D.
- La principal consecuencia del déficit severo de vitamina D es el raquitismo en niños y la osteomalacia en adultos.
- Los beneficios extraóseos todavía no están completamente demostrados.
- No se recomienda el cribado poblacional.
- Puede estar indicada la determinación de vitamina D en grupos de riesgo concretos.
- Las concentraciones séricas de 25(OH)D > 20 ng/ml (50 nmol/l) pueden ser suficientes para la población general.
- Se recomiendan suplementos de 400-800 UI/día sin necesidad de determinación previa de 25(OH)D, ni monitorización en grupos de especial riesgo de déficit.

Palabras clave: Vitamina D • Cribado • Poblacional.

Introducción

En los últimos años se ha producido un creciente interés por la vitamina D¹, con notable incremento en el número de determinaciones en todo el mundo². Sin embargo, en el momento actual hay controversia acerca de si realmente son necesarias estas determinaciones y acerca de cuál es el punto de corte para definir deficiencia de vitamina D. Es posible que no pueda establecerse un punto de corte único y que haya que valorar diferentes escenarios, como los representados por los pacientes con osteoporosis, con insuficiencia renal, con diabetes u otras circunstancias.

Fisiología de la vitamina D

La vitamina D y sus metabolitos son considerados por algunos autores como un complejo hormonal. La síntesis cutánea

es la principal fuente natural de vitamina D. El primer paso en la producción endógena de vitamina D es la conversión, por efecto de la irradiación solar ultravioleta B de longitud de onda entre 290 y 315 nm, de 7 dehidrocolesterol (7-DHC) a precolecalciferol³. La dosis respuesta no es lineal, de manera que exposiciones más prolongadas no se acompañan necesariamente de aumento proporcional en la síntesis de previtamina D. Suele limitarse por factores como la piel morena, el uso de cremas protectoras solares (factor de protección [FP] > 8), la edad, la latitud, la hora del día y la época del año. El precolecalciferol es una sustancia muy inestable, y por efecto de la temperatura corporal se convierte rápidamente en colecalciferol, el cual, unido a la proteína transportadora de la vitamina D, llega al hígado⁴.

Además de la síntesis cutánea, la vitamina D puede obtenerse en menor medida de los alimentos tanto de origen animal (coleciferol) como vegetal (ergocalciferol). Fundamentalmente, pescados grasos, el principal el salmón

salvaje, también el aceite de hígado de bacalao, la yema de huevo, algunos lácteos, hígado y otras vísceras y algunos alimentos enriquecidos (tabla 1)⁵.

La previtamina D procedente de la dieta o de la piel no presenta actividad por sí misma y precisa de dos hidroxilaciones: una primera, hepática, que hidroxila la vitamina D a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y una segunda renal que transforma la 25(OH)D en 1,25-hidroxivitamina D [1,25(OH)D] (o calcitriol), la forma activa, y también el metabolito inactivo de la 24,25-dihidroxivitamina D (fig. 1).

Efectos clínicos

La vitamina D tiene un papel crucial en el metabolismo óseo⁶. Mantiene el balance fosfocálcico, regula el remodelado óseo y también se considera que es necesaria una concentración adecuada para optimizar la eficacia de los diferentes tratamientos para la osteoporosis. Es verdad que el receptor nuclear de la vitamina D se ha identificado en casi todas las células del organismo, incluyendo cerebro, corazón, piel, célula β pancreática, próstata, gónadas, mama, colon y células del sistema inmunitario, lo que ha hecho sospechar que podría desempeñar otras funciones.

También se ha descrito actividad de 1- α -hidroxilasa en numerosas células extrarrenales.

Efectos óseos

La acción fundamental de la vitamina D es la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo, con el fin de mantener las concentraciones de estos iones estables en sangre y la adecuada mineralización del esqueleto⁷. Cuando existe déficit de vitamina D solo se absorbe un 10-15% del calcio y un 50-60% del fósforo de la dieta⁸. Este déficit puede originar una caída transitoria del calcio ionizado que estimula la síntesis y secreción de hormona paratiroidea (PTH). El hiperparatiroidismo secundario estimula la producción renal de calcitriol y

aumenta la producción y maduración de los osteoclastos, que movilizan el calcio de los depósitos óseos para conseguir mantener la calcemia en rango normal. A nivel renal, el hiperparatiroidismo secundario induce la pérdida de fósforo por la orina, lo que supone un producto calcio-fósforo inadecuado que contribuye al defecto de la mineralización ósea⁹. No todos los sujetos desarrollan hiperparatiroidismo secundario cuando disminuye la vitamina D. La causa de esta respuesta variable no se conoce con certeza, pero se relaciona, además de con el estatus de vitamina D, con otros factores que influyen en la PTH, como la masa grasa, la estación del año, el ejercicio físico, la función renal o la ingesta de calcio dietético, entre otros¹⁰.

Las consecuencias clásicas del déficit sostenido y severo de vitamina D son el raquitismo en niños y la osteomalacia en adultos¹¹. También se le atribuye un papel en la osteoporosis¹². Los resultados en prevención de fracturas, efecto sobre la musculatura y la prevención de caídas son diversos según las características de los pacientes incluidos en los estudios, los valores basales de 25(OH)D y otras características¹³⁻¹⁵. Se benefician más los que tienen valores bajos de 25(OH)D (<30 nmol/l; <12 ng/ml) y alto riesgo de caídas y/o fracturas^{16,17}.

Las concentraciones bajas de vitamina D se han asociado a una amplia variedad de procesos y enfermedades no esqueléticas^{18,19} entre las que destacan la patología cardiovascular^{20,21}, la hipertensión, la diabetes, alteraciones inmunitarias, el cáncer²² y la depresión²³. Toda esta información procede de estudios observacionales y la plausibilidad biológica; sin embargo, los estudios prospectivos controlados con placebo que deberían corroborar la eficacia de incrementar esas concentraciones no muestran resultados concluyentes²⁴.

Un reciente metanálisis²⁵ que revisa la evidencia de las últimas publicaciones entre 2012 y 2017 encuentra beneficio en infecciones del tracto respiratorio, agudizaciones de asma y mortalidad por cáncer. Y aunque las concentraciones de 25(OH)D finales son más altas que en estudios anteriores, no encuentran beneficio de la suplementación para condiciones como la patología cardiovascular, el metabolismo de la glucosa, la función muscular o el adenoma colorrectal.

Puede ser que la ausencia de beneficio extraesquelético obtenida en diversos estudios que evalúan el efecto de suplementos de vitamina D sea debida a que son estudios demasiado pequeños, con dosis bajas de vitamina D, de corta duración o también que muchos de los participantes no son deficientes en 25(OH)D²⁶.

La reciente publicación del estudio VITAL²⁷ (The Vitamin D and Omega-3 Trial) concluye que la suplementación con vitamina D en adultos sanos no redujo la incidencia de cáncer invasivo o eventos cardiovasculares.

Otros estudios que están en marcha, también con un número importante de participantes, quizá arrojen más luz sobre el tema.

TABLA 1. Fuentes naturales de vitamina D

| Fuente | Contenido en vitamina D |
|------------------------------------|-------------------------|
| Salmón | |
| • Fresco (salvaje) (100 g) | 600-1.000 UI |
| • Fresco (piscifactoría) (100 g) | 100-250 UI |
| • Enlatado (100 g) | 300-600 UI |
| Sardinias (en lata) | 300 UI |
| Atún (en lata) | 230 UI |
| Aceite de hígado de bacalao (5 ml) | 400-1.000 UI |
| Yema de huevo | 20 UI |
| Champiñones frescos (100 g) | 100 UI |
| Champiñones secos al sol | 1.600 UI |
| Leche enriquecida (240 ml) | 100 UI |
| Cereales enriquecidos (ración) | 100 UI |

Adaptado de: Holick M⁵.

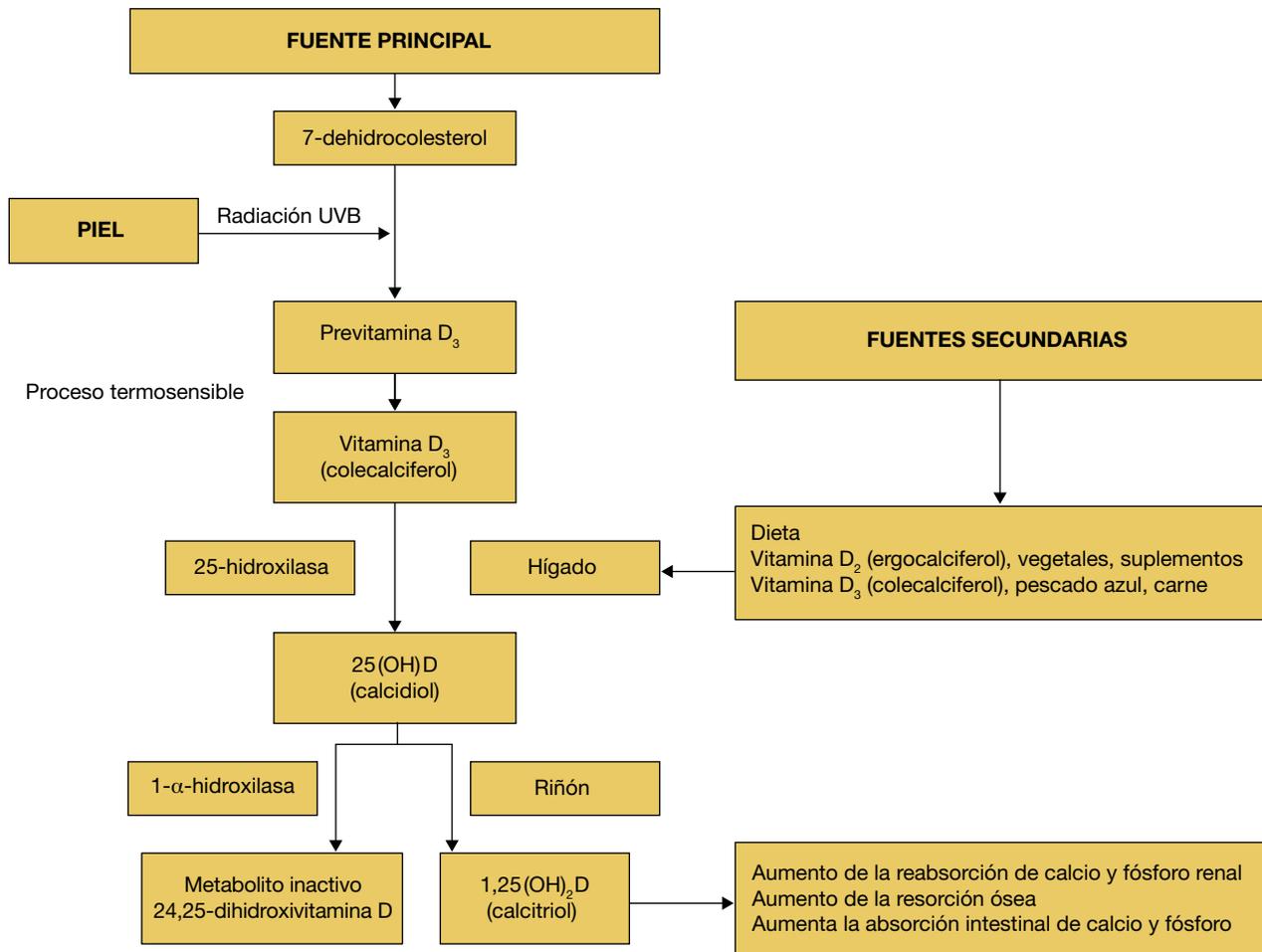


Figura 1. Metabolismo de la vitamina D.

Déficit de vitamina D

La principal fuente de vitamina D es la exposición solar típicamente entre las 10 y las 15 horas en primavera, verano y otoño. Por encima de la latitud 33°, la síntesis de vitamina D en invierno es muy pequeña o nula²⁸. Pocos alimentos contienen de manera natural vitamina D en cantidad suficiente para cubrir las necesidades diarias. Por tanto, la primera causa del déficit de vitamina D es una exposición solar insuficiente. Las cremas protectoras solares reducen en diferente medida esta síntesis cutánea (las cremas con FP a partir de 8 reducen la síntesis de D3 en un 92,5% y el FP 15, en un 99%). Los individuos de piel oscura (por su mayor cantidad de melanina) tienen una “protección natural” a la radiación UV. Requieren exposiciones más prolongadas, de 3 a 5 veces superiores a los de tez clara. El contenido de 7-dehidrocolesterol de la epidermis disminuye con la edad. Si bien se estima que la exposición durante 5-15 min/día en cara y brazos en primavera, verano y otoño es capaz de mantener unos depósitos adecuados en la población más joven, la capacidad

de síntesis cutánea en una persona de 70 años es un 75% inferior. También contribuye al déficit de los ancianos la menor ingesta de alimentos ricos en vitamina D²⁹.

Los pacientes con obesidad presentan concentraciones más bajas de 25(OH)D. Se ha descrito una relación inversa entre valor plasmático de 25(OH)D y un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m².

Otras causas de déficit de vitamina D son los síndromes de malabsorción intestinal y los tratamientos de cirugía bariátrica³⁰, que limitan la absorción de vitamina D, y los pacientes con síndrome nefrótico, que pierden 25(OH)D unido a proteína transportadora por la orina.

Por último, también tienen déficit de vitamina D los pacientes en tratamiento con anticonvulsivos y tratamientos para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (estos fármacos aumentan el catabolismo de la 25(OH)D y de la 1,25(OH)D). También los pacientes con enfermedades crónicas granulomatosas y los que presentan hiperparatiroidismo primario o secundario (aumentan el metabolismo de 25 a 1,25(OH)₂D) (tabla 2)³¹.

TABLA 2. Causas de déficit de vitamina D

| | |
|---|--|
| Reducción de la síntesis de vitamina D cutánea | |
| Uso de cremas solares | FP8, reducción del 92,5% y FP15, 98-99% |
| Tez oscura | Absorción por la melanina, reduce la síntesis hasta un 99% |
| Edad | Reducción de 7-DHC, reduce progresivamente la síntesis hasta un 75% en mayores de 70 años |
| Latitud, estación, hora del día | Mayor latitud (>35°) rayos más oblicuos; en invierno disminuye en algunas zonas hasta un 80%. Horario óptimo entre las 10 y 15 horas |
| No exposición al sol | |
| Disminución en la biodisponibilidad | |
| Malabsorción de grasas como: fibrosis quística, celiacía, enfermedad de Crohn, <i>by-pass</i> gástrico, algunas medicaciones como colestamina, orlistat | |
| Obesidad (secuestro de vitamina D en tejido graso) | Disminución de la biodisponibilidad |
| Aumento del catabolismo | Aumenta la degradación |
| Anticonvulsivos, glucocorticoides, terapia HAART | |
| Otras: | |
| Lactancia materna exclusiva en mayores de 6 meses | |
| Insuficiencia hepática | |
| Insuficiencia renal | |
| Síndrome nefrótico | |
| Enfermedades hereditarias relacionadas con el raquitismo | |
| Enfermedades granulomatosas | |
| 7-DHC: 7-dehidrocolesterol; FP: factor de protección. | |

Determinación de las concentraciones de vitamina D

El número de determinaciones de vitamina D ha aumentado de manera exponencial en los últimos años en muchos países. En los Estados Unidos aumentó más de 80 veces entre 2000 y 2010 ($p > 0,007$)³². En Francia³³, entre 2008 y 2013 el número anual de determinaciones se incrementó aproximadamente 8 veces (de 9.620 a 80.297). También aumentó de manera similar el número de pacientes a los que se les determinó al menos una vez la concentración de 25(OH)D (de 5.420 a 48.841). El incremento de las solicitudes fundamentalmente se generó en atención primaria, que pasó de 5.200 a 53.700 solicitudes, y menos en otras especialidades, tanto ambulatorias como en el ámbito hospitalario.

En Liverpool (Reino Unido)³⁴ analizaron el incremento en el número de solicitudes de vitamina D generadas en atención primaria entre 2007 y 2012. En los 6 años del estudio, el número de peticiones aumentó 11 veces (de 503 a 5.552).

En nuestro país, Salinas³⁵ y colaboradores estudiaron la variabilidad territorial y temporal (2012-2014) en el número de solicitudes de determinación de vitamina D. En la primera fase participaron 66 laboratorios distribuidos por toda España, y en la segunda 110, y correspondían a 17.679.195 y 27.790.262 sujetos, respectivamente (58% de la población española). En el periodo de estudio, el número de solicitudes por 1.000 habitantes aumentó de 1,1 en 2012 a 3,4 en 2014 ($p < 0,001$). Había una variabilidad significativa entre las distintas comunidades autónomas que iba de 0,94 a 21,4

($p = 0,002$). El número de solicitudes era inferior en zonas con mayor número de horas de insolación y en aquellas con criterios restrictivos para su solicitud.

Algunos estudios³⁶ han demostrado que herramientas de ayuda en la toma de decisiones a la hora de solicitar la determinación de vitamina D, incorporadas a la historia clínica informatizada, pueden reducir el número de pruebas inadecuadas.

El mejor método para determinar el estatus de vitamina D consiste en medir la concentración plasmática de 25(OH)D. Es la forma circulante predominante, con una vida media de 2-3 semanas⁹.

No se recomienda la determinación de 1,25(OH)D, salvo en casos muy seleccionados donde se sospecha deficiencia de α -hidroxilasa.

Existen diferentes métodos para la determinación de 25(OH)D; los más ampliamente empleados son los de inmunoensayo competitivo y la cromatografía líquida acoplada a espectrometría en tándem de masas (LC_MS/MS)³⁶⁻³⁹. La mayoría de los estudios realizados en los últimos 20-30 años han empleado la técnica de inmunoensayo⁴¹ y aún hoy es la técnica empleada en muchos laboratorios. Su principal limitación es la precisión y la variabilidad, que puede alcanzar el 15-20%. Estas técnicas frecuentemente subestiman o sobrestiman las concentraciones de 25(OH)D en el extremo más alto y bajo de su rango de medición, justamente donde la precisión sería más importante. La cromatografía líquida acoplada a espectrometría en tándem de masas es considerada actualmente el patrón de referencia, por su mayor precisión, especificidad, sensibilidad y reproducibilidad.

El programa de estandarización de la vitamina D⁴² especifica que un 10% es una variación aceptable en la precisión. En la práctica, este nivel de precisión indica que si el valor de la determinación es de 30 ng/ml, con un 95% de certeza, podemos asegurar que el valor estará entre 24 y 36 ng/ml (60-90 nmol/l).

La concentración plasmática de 25(OH)D presenta gran variabilidad intraindividual e interindividual⁴³. Influyen en esta variabilidad la estación del año, la edad, el IMC, la raza, la pigmentación cutánea, la exposición solar, la alimentación, los estilos de vida y factores genéticos. Todos estos valores, y concretamente la variación estacional, deben ser siempre considerados cuando se solicita la medida de 25(OH)D sérica y se interpretan los resultados.

Existe controversia acerca de cuáles son los valores de concentraciones de 25(OH)D óptimas.

Diversas organizaciones y sociedades científicas establecen distintas concentraciones para hablar de deficiencia, insuficiencia o valores óptimos de vitamina D.

El Institute of Medicine (IOM)⁴⁴ formuló sus recomendaciones en 2011, donde definen la deficiencia cuando la concentración de 25(OH)D es inferior a 12 ng/ml (30 nmol/l); la insuficiencia, cuando oscila entre 12 y 20 ng/ml (30-50 nmol/l), y adecuada por encima de 20 ng/ml (>50 nmol/l). Otras organizaciones también apoyan esta recomendación²⁹.

En el mismo año, la American Society of Endocrinology⁶ también emitió sus recomendaciones, considerando adecuadas concentraciones por encima de 30 ng/ml (>77,5 nmol/l), insuficientes, entre 20 y 30 ng/ml (52,5-72,5 nmol/l), y deficientes cuando es inferior a 20 ng/ml (<50 nmol/l).

Ambos coinciden⁴⁵ en que valores por debajo de 10-12 ng/ml (25-30 nmol/l) reflejan deficiencia severa y se asocian con un mayor riesgo de raquitismo, osteomalacia o dolor difuso (tabla 3).

Probablemente, para la población general (adultos mayores de 18 años) son suficientes concentraciones superiores a 20 ng/ml que cubren, según el IOM, al 97,5% de la población (americana), y en pacientes con patología del metabolismo óseo, trastornos digestivos, renales u otros objetivos serán óptimas las concentraciones superiores a 30 ng/ml.

A quién cribar

Hoy por hoy no hay evidencia que demuestre los beneficios del cribado del déficit de vitamina D en la población general⁴⁶⁻⁴⁹. Haría falta demostrar factibilidad, coste-efectividad y beneficios en términos de salud⁵⁰. En ausencia de esta evidencia no se recomienda el cribado en sujetos que no presenten riesgo. Se recomienda la determinación solo en sujetos con síntomas (debilidad, dolor muscular, dolor óseo generalizado) o signos de deficiencia o pacientes con riesgo

de padecerla y en los cuales se espera una rápida respuesta tras la optimización de la concentración de 25(OH)D (tabla 4). Hay consenso en no hacer cribado poblacional, pero no hay unanimidad en las indicaciones de a quién hay que determinar la vitamina D, que van desde muy restrictivos a prácticamente todo el mundo. La mayoría de las recomendaciones son criterios de expertos con poca evidencia científica.

La tabla 2 enumera los principales grupos de riesgo a los que se recomienda determinar las concentraciones séricas de 25(OH)D⁶.

TABLA 3. ¿A quién se recomienda determinar las concentraciones séricas de 25(OH)D?

| Población con patología crónica o tratamientos que afecten a la absorción o al metabolismo de la vitamina D |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad renal crónica severa (grado IV o V) Enfermedad hepática crónica Osteoporosis/fracturas por fragilidad Patología metabólica ósea: sospecha de raquitismo (niños)/osteomalacia (adultos), enfermedad de Paget Síndromes de malabsorción (cirugía bariátrica, celiaquía, enfermedad de Crohn, fibrosis quística) Pacientes tratados con fármacos que afectan a la absorción y/o el metabolismo de la vitamina D, como anticonvulsivos, glucocorticoides, antirretrovirales, antiproteasa, antifúngicos o colestेरamina Hipoparatiroidismo o hiperparatiroidismo Hipocalcemia o hipercalcemia/hiperfosfatemia o hipofosfatemia Valores inexplicablemente elevados de fosfatasa alcalina sérica |
| <p>Sospecha de toxicidad: pacientes que toman dosis elevadas de vitamina D durante largos periodos, con alteraciones analíticas (hipercalcemia, inhibición de la PTH) o sintomatología característica asociada</p> |
| PTH: hormona paratiroidea. |

TABLA 4. Concentraciones séricas de 25(OH)D

| Efectos óseos | | |
|---|---------------|---|
| <12 ng/ml (<30 nmol/l) | Deficiencia | Defecto en la mineralización ^a |
| 12-20 ng/ml (<50 nmol/l) | Insuficiencia | Aumento del remodelado y/u hormona paratiroidea en algunos sujetos ^b |
| >20 ng/ml (>50 nmol/l) | Suficiencia | Efecto neutro. Objetivo |
| >30 ng/ml (>75 nmol/l) | Óptimo | Efecto neutro Objetivo en pacientes ancianos con caídas frecuentes |
| <p>^aDeficiencia severa: raquitismo/osteomalacia. ^bHipovitaminosis D: fragilidad ósea.</p> | | |

Requerimientos y suplementos

Las necesidades de vitamina D varían de persona a persona. La necesidad diaria media se estima en 400 UI/día^{45,51}. La ingesta recomendada es de 600 UI/día para adultos hasta los 70 años y 800 UI/día para los mayores de 70 años. Se recomienda no superar el límite superior tolerable, que sería para adultos y ancianos las 4.000 UI/día (IOM), aunque hay estudios que han ensayado dosis más altas, de hasta 10.000 o más unidades al día sin evidenciar riesgo.

Obtener suficiente vitamina D por fuentes naturales puede ser difícil. Los alimentos enriquecidos¹⁶ y la exposición solar suficiente son esenciales para conseguir un estatus de vitamina D correcto. Por cada 2,5 µg (100 UI)/día, el 25(OH)D aumenta entre 2,5 y 5 nmol/l (0,5-1 ng/ml), pero hay mucha variabilidad.

No se recomienda la prescripción de suplementos a la población general, pues tratar a sujetos asintomáticos sin pertenecer a grupos de riesgo no ha demostrado que mejore la salud⁴⁶.

Algunas organizaciones^{9,47,52} recomiendan suplementar rutinariamente a grupos de alto riesgo, sin necesidad de determinar previamente ni monitorizar las concentraciones de 25(OH)D, como los pacientes con tez oscura (africanos, centroamericanos e individuos del sudoeste asiático), pacientes institucionalizados, con elevado riesgo de caídas y/o fracturas por fragilidad, sujetos con poca o nula exposición solar por motivos culturales, médicos u otros, lactantes de menos de 1 año con lactancia materna exclusiva y todos los niños entre 1 y 4 años. También niños y adultos con obesidad (IMC > 30). La dosis recomendada es de 400 UI (10 µg/día), que evitaría raquitismo y osteomalacia y es poco probable que tenga efectos perjudiciales.

Respecto a los suplementos existen varias formas de vitamina D comercializadas: colecalciferol, calcifediol, calcitriol. Algunos se presentan asociados a calcio. Las formulaciones semanales o mensuales podrían tener mejor adherencia y se han demostrado igualmente eficaces.

Los suplementos de vitamina D están contraindicados en pacientes con hipercalcemia, y deben emplearse con precaución en pacientes con hiperfosfatemia.

Existen distintas pautas^{5,53-55} para tratar a los pacientes con deficiencia (<30 nmol/l):

- Dosis de carga: (300.000 UI) se puede prescribir 50.000 UI de colecalciferol semanales durante 6 semanas o 30.000/semana durante 10 semanas. Cuando las concentraciones estén normalizadas se recomiendan dosis de mantenimiento de 400-800 UI/día⁵⁶ o equivalente.

- Otra opción es el calcidiol, 16.000 UI/semana durante 4-6 semanas, seguida de la dosis de mantenimiento una vez normalizada.

- En caso de insuficiencia (<50 nmol/l): dosis de carga de 25.000 UI/semana durante 6 semanas o 15.000 UI/semana durante 10 semanas.

Cuando se dan dosis de carga es necesario realizar la determinación de la calcemia al mes, y a los 3 meses la calcemia, la fosfatemia, las fosfatasas alcalinas y la PTH. Se recomienda realizar dicha determinación no antes de 4 semanas de la última dosis administrada.

Una vez alcanzados los niveles óptimos, no se recomienda la determinación rutinaria de 25(OH)D.

Toxicidad

La intoxicación por vitamina D es extremadamente rara. Suele ocurrir por errores en la dosificación de suplementos⁵⁷: dosis excesivas y durante periodos prolongados de tiempo o en pacientes que toman ingestas muy altas de calcio. La sintomatología es muy inespecífica e incluye anorexia, pérdida de peso, poliuria y arritmias cardíacas. La hipercalcemia y la hipercalcemia son los signos de alarma que deben hacernos sospechar intoxicación por vitamina D. También pueden presentar nefrolitiasis, calcificación de tejidos blandos o daño vascular.

Conclusiones

En los últimos años se ha constatado un creciente interés acerca de la posible deficiencia de vitamina D y los efectos clínicos asociados. Ello ha conducido a un aumento exponencial en el número de determinaciones, seguido de tratamientos y retest no siempre apropiados. Hay que adecuar las solicitudes a grupos de especial riesgo, en los que es importante confirmar la deficiencia y corregirla oportunamente.

Bibliografía

1. Cavalier E, Delanaye P, Chapelle J-P, Souberbielle J-C. Vitamin D: current status and perspectives. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:120-7.
2. Bilinski K, Boyages S. The rise and rise of vitamin D testing. *BMJ*. 2012;345:1-2.
3. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Optimal vitamin D status: A critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1283-304
4. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging*. 2007;24:1017-29.
5. Holick M. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:26-81.
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-30.
7. März W, Keppel MH, Trummer C, Grübler MR, Theiler-Schwetz V, Pilz S, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect*. 2019;8:R27-43.
8. Heaney R, Dowell M, Hale C, Benedich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*. 2003;22:142-6.

9. Prentice A. Vitamin D and Health 2016. *Sci Advis Comm Nutr*. 2016;56:116. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report> (acceso 2 de febrero de 2019).
10. Bouillon R. Genetic and Racial Differences in the Vitamin D Endocrine System. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:1119-35.
11. Reid IR. Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2017;46:935-45.
12. Peacock M. Effects of Calcium and Vitamin D Insufficiency on the Skeleton. *Osteoporos Int*. 2011;8(S2):S45-51.
13. Bischoff-Ferrari HA. Optimal Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels for Multiple Health Outcomes. *Adv Exp Med Biol*. 2014;810:500-25.
14. Poole CD, Smith J, Davies JS. Cost-effectiveness and budget impact of Empirical Vitamin D therapy on unintentional falls in older adults in the UK. *BMJ Open*. 2015;5:1-7.
15. Dhaliwal R, Aloia JF. Effect of Vitamin D on Falls and Physical Performance. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:919-33.
16. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, et al. Rationale and plan for vitamin D food fortification: A review and guidance paper. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:1-16.
17. Medical Advisory Secretariat. Clinical utility of vitamin D testing: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Sec*. 2010;10:1-93.
18. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol*. 2010;19:73-8.
19. Reid IR, Bolland MJ. Skeletal and nonskeletal effects of vitamin D: is vitamin D a tonic for bone and other tissues? *Osteoporos Int*. 2014;25:2347-57.
20. Nitsa A, Toutouza M, Machairas N, Mariolis A, Philippou A, Koutsilieris M. Vitamin D in cardiovascular disease. *In Vivo (Brooklyn)*. 2018;32:977-81.
21. Michos ED, Blumenthal RS. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risk. *Circulation*. 2007;115:827-8.
22. Campbell MJ, Trump DL. Vitamin D Receptor Signaling and Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:1009-38.
23. Gallagher JC, Bikle DD. Vitamin D: Mechanisms of Action and Clinical Applications. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:xvii-xviii.
24. US Preventive Service Task Force. Recommendation Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive. 2015;(November 2014):2014-5. Disponible en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/> (acceso 12 de febrero de 2019).
25. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Coppens K, Pizot C, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:986-1004.
26. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Assessment of research waste part 2: wrong study populations- an exemplar of baseline vitamin D status of participants in trials of vitamin D supplementation. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18:101.
27. Cook NR, Buring JE, Bubes V, Christen W, Manson JE, Gordon D, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2018;380:33-44.
28. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1430:44-79.
29. Smith LM, Gallagher JC. Dietary Vitamin D Intake for the Elderly Population. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:871-84.
30. Chakhtoura M, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. Vitamin D Metabolism in Bariatric Surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:947-82.
31. Varsavsky M, Naf Cortés S, Cortés Berdonces M, García Martín A, Reyes García R, Luque Fernández I, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2017;64:7-14.
32. Shahangian S, Alspach TD, Astles R, Yesupriya A DW. HHS Public Access. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:189-203.
33. Caillet P, Goyer-Joos A, Viprey M, Schott AM. Increase of Vitamin D assays prescriptions and associated factors: A population-based cohort study. *Sci Rep*. 2017;7:1-7.
34. Zhao S, Gardner K, Taylor W, Marks E, Goodson N. Vitamin D assessment in primary care: changing patterns of testing. *London J Prim Care (Abingdon)*. 2015;7:15-22.
35. Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Leiva-Salinas C. Temporal and regional variability in the request of Vitamin D from general practitioners in Spain. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55:1754-60.
36. Petrilli CM, Henderson J, Keedy JM, Dibble ER, Wei MY, Prussack JK, et al. Reducing Unnecessary Vitamin D Screening in an Academic Health System: What Works and When. *Am J Med*. 2018;131:1444-8.
37. Arneson WL, Arneson DL. Current Methods for Routine Clinical Laboratory Testing of Vitamin D Levels. *Lab Med*. 2015;44:e38-42.
38. Galior K, Ketha H, Grebe S, Singh RJ. 10 years of 25-hydroxyvitamin-D testing by LC-MS/MS-trends in vitamin-D deficiency and sufficiency. *Bone Reports*. 2018;8(May):268-73.
39. Dirks NF, Ackermans MT, Lips P, de Jongh RT, Vervloet MG, de Jonge R, et al. The when, what & how of measuring vitamin D metabolism in clinical medicine. *Nutrients*. 2018;10:1-16.
40. Schöttker B, Jansen EHJM, Haug U, Schomburg L, Köhrle J, Brenner H. Standardization of Misleading Immunoassay Based 25-Hydroxyvitamin D Levels with Liquid Chromatography Tandem-Mass Spectrometry in a Large Cohort Study. *PLoS One*. 2012;7:11.
41. Hollis BW. Assessment and Interpretation of Circulating 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D in the Clinical Environment. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:29-44.
42. Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arvizu R, Thamm M, Tian L, Merkel JM, et al. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:117-21.
43. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84:2194-207.
44. Ross AC, Manson JAE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:53-8.
45. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to endocrine society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1146-52.
46. LeFevre ML, LeFevre NM. Vitamin D Screening and Supplementation in Community-Dwelling Adults: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2018;97:254-60.
47. Toward Optimized Practice (TOP) Working Group for Vitamin D. Vitamin D testing and supplementation Clinical Practice Guideline | August 2014. Edmonton, AB: Towar Optim Pract; 2014.
48. Kennel KA, Drake MT, Hurlley DL. Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:752-8.
49. Rockwell M, Kraak V, Hulver M, Epling J. Clinical management of low vitamin D: A scoping review of physicians' practices. *Nutrients*. 2018;10:1-16.
50. Final Research Plan:Vitamin D Deficiency in Adults: Screening. US Preventive Serv Task Force 2019; Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/final-research-plan/vitamin-d-deficiency-screening1> (acceso 12 de febrero de 2019).
51. Gallagher JC, Bikle DD. Vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:i.
52. NIH. Conference summary-Vitamin D: Moving Toward Evidence-based Decision Making in Primary Care. Bethesda, MD: National Institute of Health; 2014. p. 1-101.
53. Aguilar del Rey F. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:125-31.
54. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int*. 2018;29:1697-711.
55. Casado E, Gómez A, Galisteo C, Berlanga E, Moreno M, Gratacós J, et al. Colecalciferol o calcidiol ¿qué metabolito utilizar en el déficit de vitamina D? *Rev Española Enfermedades Metabólicas Óseas*. 2009;16:48-52.
56. Brandi M-L, Rizzoli R, Kanis JA, Weryha G, Reginster J-Y, Kaufman J-M, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin*. 2013;29:305-13.
57. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Lukaszewicz J, Pludowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity a clinical perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:1-7.