



Original

Adecuación de las solicitudes analíticas de vitamina D en atención primaria



Jose A. de la Fuente Cadenas^{a,*}, Cristina López Mompó^b, Ignacio López Pavón^b, Cristina Vedia Urgell^c, M. Luisa Granada Ybern^d y Dolores Reina Rodríguez^a

^a Medicina de Familia, SAP Barcelonés Nord i Maresme, Institut Català de la Salut, Badalona, Barcelona, España

^b Medicina de Familia, EAP Santa Coloma 1, Institut Català de la Salut, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, España

^c Farmacología Clínica, SAP Barcelonès Nord i Maresme, Institut Català de la Salut, Badalona, Barcelona, España

^d Análisis Clínicos, Laboratorio Metropolitana Nord, Institut Català de la Salut, Badalona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de octubre de 2018

Aceptado el 12 de noviembre de 2018

Palabras clave:

Vitamina D
Adecuación
Atención primaria

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la adecuación de las peticiones de vitamina D (VD). Analizar la relación entre niveles séricos y presencia de factores de riesgo de déficit de VD.

Emplazamiento: Servicio de atención primaria que atiende a 441.198 personas mayores de 14 años.

Participantes: Personas mayores de 14 años con una determinación de VD en 2016.

Diseño: Estudio observacional descriptivo retrospectivo.

Mediciones principales: Edad, género, fecha de petición. Factores de riesgo: institucionalización, paciente en atención domiciliaria (ATDOM), obesidad, enfermedad renal crónica (ERC), hepatopatía crónica, malabsorción (MA), tratamiento con antiepilepticos o corticoides. Otras variables: osteoporosis, tratamiento con antiosteoporóticos, niveles de VD.

Se consideraron adecuadas las peticiones en pacientes con algún factor de riesgo. Déficit VD < 20 ng/ml e insuficiencia entre 20-30 ng/ml.

Análisis estadístico descriptivo: Se analiza la diferencia de niveles de VD entre población con y sin criterios de riesgo. Se realiza un análisis de regresión logística.

Resultados: Un total de 7.287 peticiones de VD. El 83,9% eran mujeres. Media de edad: 64,57 años (DE: 15). 2,5% institucionalizados, 5,7% ATDOM. 13,3% ERC, 23,3% obesidad, 0,5% hepatopatía, 1,4% MA, 8,3% tomaban antiepilepticos y 1,3% corticoides. En el 57,5% de los casos la petición se consideró adecuada. Presentaban déficit el 45,75%. El déficit era significativamente más frecuente en los pacientes institucionalizados, obesos y con ERC. El 60% de los sujetos con déficit no recibían VD.

Conclusiones: El 57,5% de las peticiones eran adecuadas. El déficit se asoció con institucionalización, ATDOM, obesidad y ERC. La mayoría de pacientes con déficit no recibían VD. El aumento de peticiones no está basado en la evidencia, confirmando la «moda» de la VD; esto hace necesaria la elaboración de protocolos que ayuden a la toma de decisiones, para evitar el elevado gasto de las solicitudes no justificadas y los tratamientos sin beneficio.

© 2018 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Adaptation of analytical requests for vitamin D in Primary Care

ABSTRACT

Keywords:

Vitamin D
Adequacy
Primary Health Care

Objective: Evaluate the adequacy of the vitamin D (VD) requests. To analyze the relationship of serum levels with the presence of risk factors for VD deficit.

Location: Primary Care Service that serves 441,198 people over 14.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jadelafuente.bnm.ics@gencat.cat (J.A. de la Fuente Cadenas).

Participants: Persons over 14 years of age with a VD determination in 2016.

Design: Retrospective descriptive observational study.

Main measurements: Age, gender, analytical month. Risk factors: institutionalization, patient in home care, obesity, chronic kidney disease (CKD), chronic liver disease or malabsorption (MN), treatment with antiepileptics or corticosteroids. Other variables: osteoporosis, treatment with antiosteoporotic, VD, calcium.

The requests were considered adequate in patients with some risk factor. We consider deficit VD concentrations < 20 ng/mL and insufficiency between 20–30 ng/mL.

Descriptive statistical analysis: The difference in VD levels between risk groups and population without risk criteria is analyzed. A logistic regression analysis is performed.

Results: A total of 7,287 requests of VD. 83.9% women. Mean age: 64.57 years (SD: 15). 2.5% admitted to residences and 5.7% patients in home care; 13.3% CKD, 23.3% obesity, 0.5% chronic liver disease, 1.4% MN, 8.3% were taking antiepileptic drugs and 1.3% corticosteroids. In 57.5% the requests was considered adequate. They presented a deficit of 45.75%. The deficit was significantly more frequent in the institutionalized, obese and with CKD. 60% of the subjects with deficit did not receive VD.

Conclusions: 57.5% of the requests were adequate. The deficit was associated with institutionalization, patient in home care, obesity and CKD. The majority of patients with deficit did not receive VD. The increase in requests is not supported by the available evidence confirming the existence of a true "fashion" of the VD. For this reason it is necessary to develop protocols that help decision-making, to avoid the high health costs that may be generated by unjustified requests and treatments without benefit for the patient.

© 2018 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La vitamina D (VD) tiene un papel fundamental en la regulación de la homeostasis del calcio y en la salud musculoesquelética, y su deficiencia puede dar lugar a raquitismo, osteomalacia y agravar la osteoporosis en el adulto. Sin embargo, en la última década se ha producido un incremento exponencial de la solicitud de análisis de 25-hidroxivitamina D, que es el parámetro que mejor nos permite valorar los niveles de VD en un individuo. Esta «moda» de la VD se ha traducido en un aumento considerable de los costes en el sistema sanitario¹⁻³.

El incremento de la demanda de VD es un fenómeno que se ha observado a nivel internacional². Según un estudio en Canadá, las determinaciones han aumentado más del 300% entre 2007 y 2009⁴. En nuestra zona hemos observado un incremento de solicitudes analíticas del 50% entre los años 2014 y 2016 (datos propios no publicados).

La mayoría de la VD proviene de la síntesis cutánea producida por la exposición solar. La presencia de VD en los alimentos es escasa, excepto en los pescados grasos⁵. Algunas enfermedades y tratamientos farmacológicos producen una alteración en la absorción y/o el metabolismo de la VD, como la insuficiencia renal crónica, las enfermedades que cursan con malabsorción, la insuficiencia hepática, la colestasis y la ingesta de determinados fármacos, como antiepilépticos, corticoides, antirretrovirales y rifampicina^{2,5-8}. Se consideran factores de riesgo para el déficit de VD: la obesidad, la baja exposición a la luz solar, las personas con piel morena, la polimedication en ancianos y la institucionalización en residencias o centros sociosanitarios^{2,5-8}.

La literatura no es unánime en considerar los niveles plasmáticos óptimos de VD para la salud ósea^{5,6,9}. En general existe acuerdo en considerar que concentraciones de VD < 10-12 ng/ml (< 25 nmol/l) son deficientes, ya que se asocian a un aumento importante de riesgo de raquitismo en niños y osteomalacia en el adulto. Para algunas sociedades científicas una concentración de VD > 20 ng/ml sería adecuada para asegurar la salud ósea, mientras que otras consideran déficit por debajo de 20 ng/ml e insuficiencia por debajo de 30 ng/ml^{10,11}.

La prevalencia de niveles bajos de VD es alta (30-80% en población general), aunque existe una amplia variación entre estudios dependiendo del punto de corte utilizado, de la población estudiada y de la época del año¹². Una revisión de la prevalencia de niveles

bajos en estudios españoles muestra resultados dispares: desde un 27,6% en población joven, un 85,1% en mujeres jóvenes y porcentajes del 80% o superiores en personas de edad avanzada¹³. En un estudio en estudiantes de medicina de las Islas Canarias la prevalencia de déficit fue del 32,6% y la de insuficiencia del 28,6%¹³. En otro estudio con población de Barcelona la prevalencia de hipovitaminosis D (< 25 ng/ml) fue del 83%¹⁴.

En los últimos años las concentraciones bajas de VD se han asociado con múltiples cuadros clínicos^{2,3,7}. Revisiones sistemáticas recientes sobre la relación entre niveles bajos de VD y determinadas patologías concluyen que la mayoría de estudios tienen un elevado riesgo de sesgo^{15,16} y habitualmente no encuentran resultados sólidos de esta relación¹⁵⁻¹⁷.

Las evidencias sobre la eficacia del tratamiento con VD son muy escasas. Parece que existe evidencia de que el tratamiento conjunto con VD y calcio podría mejorar el riesgo de fractura en enfermos con osteoporosis^{6,7,18,19}. Así mismo, se evidencia una discreta disminución del riesgo de caídas en enfermos tratados con VD^{2,5,7,9,19} o de la mortalidad global, sobre todo en mujeres de edad avanzada institucionalizadas^{2,5,7,9}. Una revisión sistemática reciente concluye que no hay evidencias de que los suplementos de VD prevengan las caídas ni las fracturas, ni que tengan efectos significativos sobre la densidad mineral ósea²⁰.

No existen evidencias de la eficacia del tratamiento con VD en otras circunstancias, como infecciones respiratorias, cáncer, salud mental, esclerosis múltiple...^{2,5,7,9}.

Desde atención primaria nos interesa la respuesta a la pregunta: ¿en qué casos está indicada la determinación de VD? La mayoría de estudios coinciden en que no está indicado el cribado en población general^{2,4-7,9,15,18,21-26}. Muchos autores postulan que no es necesaria la determinación en los grupos de riesgo de déficit de VD^{2,4,15,22}, y hay autores que creen que en determinados casos sería más eficiente tratar directamente sin determinar el nivel de VD^{9,15,22,24}. Por el contrario, si se recomienda la determinación en pacientes con patologías y tratamientos que alteran el metabolismo de la VD^{4,9,21-23,27}. El caso de la osteoporosis no genera consenso: la mayoría de recomendaciones de determinación de VD la incluyen como un criterio adecuado de solicitud^{9,15,22,24}, pero, en cambio, la mayoría de guías de osteoporosis no recomiendan su determinación en el estudio inicial de la enfermedad²⁸⁻³². La guía inglesa de la National Osteoporosis Society concluye que no existen evidencias que demuestren la utilidad clínica de la monitorización de VD²⁶.

Tabla 1

Distribución de la población de estudio per edad, género y factores de riesgo

	Hombres		Mujeres		Total	
	n	%	n	%	n	%
Edad						
15-44 años	173	14,79%	762	12,46%	935	12,83%
45-64 años	297	25,38%	2.045	33,43%	2.342	32,14%
≥ 65 años	700	59,83%	3.310	54,11%	4.010	55,03%
Total	1.170	100,00%	6.117	100,00%	7.287	100,00%
Factores de riesgo						
Malabsorción	20	1,59%	85	1,66%	105	1,40%
Hepatopatía	15	1,19%	25	0,49%	40	0,50%
ERC	232	18,43%	734	14,33%	966	13,30%
Sobrepeso	415	32,96%	1.790	34,94%	2.199	30,20%
Obesidad	258	20,49%	1.448	28,26%	1.699	23,30%
ATDOM	108	8,58%	310	6,05%	418	5,70%
Institucionalizado	54	4,29%	147	2,87%	201	2,80%
Tto. corticoides	40	3,18%	98	1,91%	138	1,90%
Tto. antiepilepticos	117	9,29%	486	9,49%	603	8,50%

Algunas guías de osteoporosis recomiendan la determinación de VD según la valoración individual de cada paciente^{33,34}.

El objetivo principal de nuestro estudio es evaluar la adecuación de las peticiones de VD en nuestro medio para impulsar medidas de mejora necesarias y analizar la relación entre las concentraciones séricas de VD y la presencia de los factores de riesgo de déficit de VD identificados en la literatura.

Metodología

Se ha realizado un estudio observacional descriptivo retrospectivo sobre los datos registrados en la historia clínica informatizada de atención primaria (ECAP).

La población de nuestra zona es de 441.198 personas mayores de 14 años, 51% mujeres (224.969). El 10% de la población es mayor de 75 años, el 11,77% está entre 65 y 74 años, el 32,75% entre 45 y 64 años y el 45,18% son menores de 45 años.

Se han incluido todos los individuos mayores de 14 años a los que se había solicitado como mínimo una determinación de VD en sangre en el periodo entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2016 en los equipos de atención primaria (EAP) del servicio de atención primaria Barcelonès Nord i Maresme. No se han definido criterios de exclusión.

Se recogieron las variables sociodemográficas (edad y género), índice de masa corporal (IMC), presencia de enfermedad renal crónica (ERC), osteoporosis, hepatopatía crónica, enfermedades que cursan con malabsorción, pacientes ingresados en residencias geriátricas, pacientes incluidos en el programa de atención domiciliaria (ATDOM), tratamiento con antiepilepticos y/o corticoides, así como si tenían prescripción de algún preparado con VD o tratamiento con fármacos antiosteoporóticos. Se consideró obesidad un IMC ≥ 30 kg/m².

Se recogió el nivel sérico de VD de la última determinación realizada en el periodo de estudio. Se consideró déficit los niveles < 20 ng/ml e insuficiencia niveles entre 20,1 y 30 ng/ml. También se recogió la fecha de realización de la determinación.

Tras revisar la bibliografía^{2,5-8}, se consideraron adecuadas para este estudio las peticiones realizadas en pacientes que cumplían como mínimo una de las siguientes condiciones: estar ingresado en residencia geriátrica, estar incluido en programa ATDOM, presentar ERC, cumplir criterios de obesidad, estar diagnosticado de enfermedad hepática crónica o de enfermedades que cursan con malabsorción y estar realizando tratamiento con antiepilepticos o corticoides sistémicos.

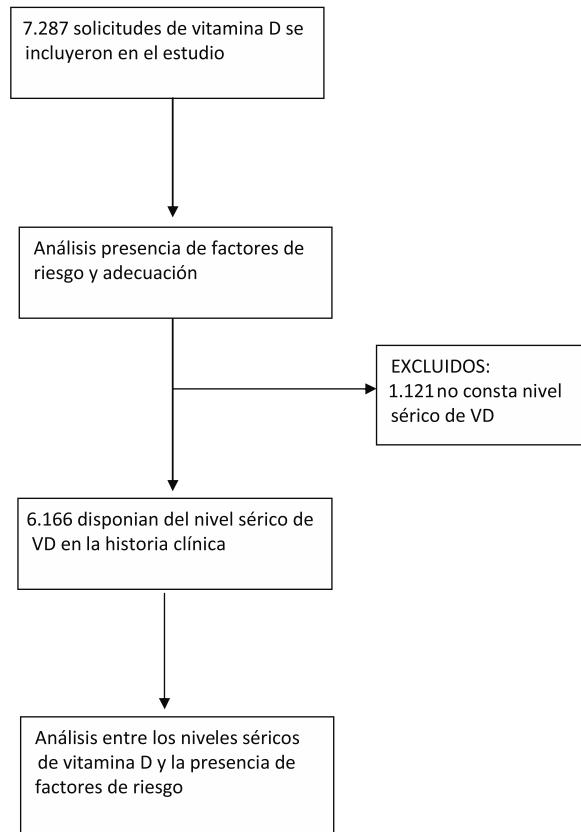
Se realizó un análisis descriptivo en porcentajes de las variables cualitativas, y en medidas de tendencia central y de dispersión en las cuantitativas. También se analizaron las diferencias de los niveles de VD por sexo, entre los diferentes grupos de riesgo y en

relación con la indicación o no de tratamiento con VD, utilizando el test de chi cuadrado y la t de Student.

Por último, se utilizó un modelo multivariante de regresión logística (método introducción) para determinar el grado de asociación (odds ratio [OR]) entre las variables relacionadas y el déficit de VD (variable dependiente). Previamente se analizó la colinealidad de las variables introducidas en el modelo multivariante.

En todas las pruebas estadísticas se exigió el grado de significación convencional ($p \leq 0,05$).

Los datos fueron extraídos de manera centralizada y de forma anonimizada, por lo que no se pudo obtener ninguna información de carácter personal. El estudio cumple las normas de buena práctica clínica de acuerdo con la declaración de Helsinki. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Institut d'Investigació d'Atenció Primària Jordi Gol (Código: P17/208).



. Esquema general del estudio.

Tabla 2

Distribución de los niveles de vitamina D por edad y género

Nivel vitamina D	Edad: media (IC 95%)	Mujer	Hombre	Significación
Déficiente (< 20 ng/ml)	65,7 (65,17-66,22)	44,50% (43,16-45,86)	52,60% (49,40-55,74)	p < 0,0001
Insuficiente (≥ 20 y < 3 mg/ml)	63,19 (62,57-63,80)	31,00% (29,75-32,26)	26,70% (23,94-29,56)	0,007
Suficiente (≥ 30 y < 100 ng/ml)	66,75 (66,06-67,44)	23,70% (22,54-24,85)	20,40% (18-23,33)	0,03
Elevado (≥ 100 ng/ml)	73,74 (71,11-76,36)	0,80% (0,61-1,11)	0,30% (0,11-0,93)	0,1027
Total	65,24 (64,89-65,59)	100,00%	100,00%	

Tabla 3

Presencia de déficit de vitamina D en las diferentes condiciones asociadas

Factor de riesgo	No déficit (≥ 20 ng/ml)	Déficit (< 20 ng/ml)	p
ATDOM	44,6%	55,4%	p < 0,000
Institucionalización	39,9%	60,1%	p < 0,000
Malabsorción	41,7%	58,3%	p = 0,567
ERC	47,1%	52,9%	p < 0,000
Obesidad	46,6%	53,4%	p < 0,000
Tto. antiepilepticos	50,5%	49,5%	p = 0,230
Tto. corticoides	44,7%	55,3%	p = 0,6

Resultados

Durante el año de estudio se pidió como mínimo una determinación de VD a 7.287 personas, lo que representa el 1,65% de la población mayor de 14 años.

La edad media de estos sujetos fue de 64,57 años (DE: 16,94). El 83,9% (6.117) eran mujeres. Se pidió VD a un 0,05% de la población masculina frente al 2,72% de la femenina. No se observaron diferencias en la media de edad entre sexos ($p = 0,192$).

La tabla 1 muestra la distribución por edad y género y la frecuencia de las condiciones consideradas como factores de riesgo para tener déficit de VD.

En el 25,6% (1869) constaba un diagnóstico de osteoporosis en la historia clínica. El 9,2% (670) recibía tratamiento con fármacos para la osteoporosis. Un 35% (2.562) de los pacientes estaba en tratamiento con VD, sola o en combinación.

La solicitud de niveles de VD se consideró adecuada en el 57,5% de los casos.

En el 15,4% de las solicitudes no se disponía del nivel sanguíneo de VD; por tanto, el análisis de los valores de VD se limitó a 6.166 analíticas. La tabla 2 muestra la distribución de los pacientes según el nivel de VD. La media de edad de los diferentes grupos de niveles de VD muestra diferencias significativas ($p < 0,001$).

Al analizar los resultados de la determinación de VD se descartó la hepatopatía porque el número de pacientes era demasiado pequeño. Todas las condiciones estudiadas presentaron mayor porcentaje de déficit, excepto la malabsorción y los tratamientos con antiepilepticos y corticoides. En la tabla 3 se muestran los resultados de cada condición.

La presencia de osteoporosis se asociaba con una menor proporción de pacientes con déficit de VD (34,6 vs 49,6) ($p < 0,0001$).

Los enfermos con osteoporosis reciben significativamente más tratamiento con VD (40% vs 35%; $p < 0,0001$). Los enfermos que recibían tratamiento con antiosteoporóticos tenían significativamente menor déficit de VD (28,7 vs 47,4%; $p < 0,0001$).

Las peticiones adecuadas se asocian con un mayor porcentaje de personas con déficit de VD (51,8% vs 41,4%; $p < 0,0001$).

Se analizó la distribución mensual de la media del nivel de VD observando diferencias significativas en función de la época del año en que se realiza la determinación, con un rango entre 18,3 ng/ml (IC 95%: 17,2-19,5) en marzo y 31,1 ng/ml (IC 95%: 29,7-32,5) en septiembre.

La tabla 4 muestra la distribución de los enfermos tratados con VD según el nivel sanguíneo.

En el modelo multivariante final (tabla 5) se observó que los hombres tienen un 31% más de riesgo de presentar déficit de VD

Tabla 4

Distribución de los diferentes niveles de vitamina D según el tratamiento o no con vitamina D

Nivel VD	Toma VD	No toma VD	Significación
Déficit	40% (1.130)	60% (1.691)	p < 0,001
Insuficiencia	22,5% (401)	78,5% (1.469)	p < 0,001
Normal	42,5 (608)	57,5 (821)	p < 0,001

Tabla 5

Modelo de regresión logística con el déficit de vitamina D

	OR	IC 95%	p
Edad	0,999	0,995-1,003	0,53
Sexo (mujer)	1,31	1,12-1,531	0,001
Residencia	1,871	1,268-2,761	0,002
ATDOM	1,252	0,975-1,608	0,078
ERC	1,3	1,096-1,542	0,003
Obesidad	1,535	1,356-1,739	0,000

que las mujeres, los ingresados en residencias un 87%, la obesidad un 53% y la enfermedad renal crónica un 30% más. La edad y la ATDOM no mostraron asociación significativa con el déficit de VD. Ninguna de las variables introducidas en el modelo multivariado presentó correlación con las demás.

Discusión

Solo el 57,5% de las peticiones de VD realizadas en nuestra área se consideraron adecuadas. Debe tenerse en cuenta que no es un estudio poblacional, por lo que la población de riesgo puede estar sobredimensionada.

Por otro lado, el estudio solo considera las personas con una petición de VD. Desconocemos la población en que estaría indicada la determinación y no se realizó.

La frecuencia de déficit en nuestro estudio fue alta (45,80%), aunque inferior al 85% encontrado en un estudio en Barcelona¹⁴ y algo superior al 28,4% encontrado en Canarias¹³. Al valorar el porcentaje de déficit hay que tener en cuenta que nuestro estudio no es poblacional y, por lo tanto, la presencia de déficit probablemente está sobrerepresentada.

Los factores asociados con mayor riesgo de déficit de VD, como institucionalizados, ERC y obesidad, se relacionaron significativamente con el déficit, coincidiendo con los datos publicados en la literatura^{2,5-8}. La hepatopatía no se analizó por el bajo número de casos encontrados. Las enfermedades que cursan con malabsorción, por el contrario, no se relacionaron significativamente con déficit, pero también creemos que esto se podría deber al bajo número de casos de la muestra. La toma de antiepilepticos y corticoides no se relacionó significativamente con el déficit, contrariamente a lo publicado^{2,5-8}.

En nuestro estudio el mayor riesgo de déficit se observó en los sujetos institucionalizados y los obesos. En estos casos, las guías no recomiendan la determinación rutinaria de VD^{15,22,23,27} pero consideran que en estos enfermos se puede iniciar de forma empírica el tratamiento en los casos en que se considere necesario.

La osteoporosis se asoció con una menor proporción de déficit, pero esta asociación podría estar enmascarada por el mayor

tratamiento de estos enfermos con VD. También los enfermos tratados con fármacos para la osteoporosis tuvieron menos déficit.

El elevado porcentaje de inadecuación podría deberse a la inexistencia en nuestro territorio de un protocolo/guía actualizado sobre en qué condiciones estaría indicada la determinación de VD. Hace falta establecer los criterios sobre en qué pacientes es necesario solicitar niveles de VD y a partir de qué niveles se debe iniciar tratamiento con VD.

Las concentraciones de VD mostraron variaciones estacionales, tal como se describe en la literatura^{5,14}. Estas variaciones dificultan la valoración de los niveles de VD, pues llegan a oscilar entre 10-20 ng/ml según el momento de la determinación. Este hecho podría condicionar el inicio o la continuación de tratamientos de suplementación no necesarios, o por el contrario, favorecer la discontinuidad del tratamiento en los pacientes, sin tener en cuenta sus factores de riesgo. Un elevado porcentaje de personas con déficit no reciben tratamiento con VD. Observamos que la determinación en algunos pacientes en los que se constató déficit no conllevó cambios en la práctica, ya que continuaron sin tratamiento. Este hecho podría estar relacionado con la escasa evidencia sobre el beneficio del tratamiento con VD en estos enfermos^{2,5-7,9,19,20}.

El elevado incremento de solicitudes que hemos observado en nuestra zona está muy acorde con lo observado en otros servicios de atención primaria y especializada, tanto en España como en países desarrollados³⁴. Las causas de este incremento posiblemente estén basadas en estudios de escasa evidencia y no apoyados por las recomendaciones recogidas por las principales guías clínicas, lo que confirma la existencia de una verdadera «moda» sobre la VD y los supuestos efectos de su suplementación. Por este motivo se hace necesaria la elaboración de protocolos territoriales que ayuden al clínico en la toma de decisiones prácticas en la consulta del día a día, con la finalidad de evitar el elevado gasto sanitario que puedan generar las solicitudes analíticas no justificadas y los tratamientos que no aporten ningún beneficio al paciente.

Así mismo, en función de los resultados obtenidos, creemos necesario la realización de un programa formativo dirigido a los profesionales de atención primaria para mejorar tanto la adecuación de las peticiones como la mejora de las indicaciones de tratamiento con VD.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 1 Bravo R. La insoportable levedad de la vitamina D. *Primum non nocere* [publicado 9 Abr 2016, consultado 10 Sep 2016]. Disponible en: <https://rafabravo.wordpress.com/2016/04/09/la-insopportable-levedad-de-la-vitamina-d/>.
- 2 Gavura S. The rise and inevitable fall of Vitamin D. *Science Based Medicine* [publicado 23 May 2016, consultado 11 Sep 2016]. Disponible en: <https://www.sciencebasedmedicine.org/the-rise-and-inevitable-fall-of-vitamin-d/>.
- 3 Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: A forgotten hormone important for health. *Public Health Rev* 2010;32:267-83. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2FBF03391602.pdf>.
- 4 Health Quality Ontario. Clinical utility of vitamin D testing: An evidence-based analysis. *Health Quality Ontario. Ont Health Technol Assess Ser*. 2010;10(2):1-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377517/>.
- 5 Agirrezzabal JR, Aizpurua I, Albizur M, Alfonso I, Armendariz M, Barrondo S, et al. Vitamina D: evidencias y controversias. INFAC 2012;20. Departamento de Sanidad y Consumo. Eusko Jaurlaritza/Gobierno Vasco. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2012/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_20_n_2.pdf.
- 6 LeFevre ML, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2015;162:133-40. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?articleid=1938935> doi 10.7326/M14-2450.
- 7 Allan GM, Cranston L, Lindblad A, McCormack J, Kolber MR, Garrison S, Korownyk C. Vitamin D: A Narrative Review Examining the Evidence for Ten Beliefs. *J Gen Intern Med*. 2016 Jul;31(7):780-91. doi: 10.1007/s11606-016-3645-y.
- 8 Ross AC, Manson JE, 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. Disponible en: <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2010-2704>.
- 9 Botargues M, Alias V, You C. Resumen y conclusiones consensuadas sobre el uso clínico de la vitamina D. Comunidad de Atención Primaria de la Salud para educación y consulta. [publicado 5 Abr 2016, consultado 15 Oct 2016]. Disponible en: http://www.comunidadaps.org.ar/hitalba-pagina-articulo.php?cod_producto=4670.
- 10 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30. Disponible en: http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2011-0385?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed& doi 10.1210/jc.2011-0385.
- 11 Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2011;3 (enero-marzo) [consultado: 10Jul 2014]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=360933651007>.
- 12 Meinrad Peterlik, Steven Boonen, Heide S. Cross, Christel Lambregts Allardt. Vitamin D and Calcium Insufficiency-Related Chronic Diseases: An Emerging World-Wide Public Health Problem. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6(10):2585-2607. doi: 10.3390/ijerph6102585. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1660-4601/6/10/2585>.
- 13 González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco M, et al. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias (España). *Endocrinol Nutr* 2011;58:267-73. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/endocrinologia-nutricion-12/elevada-prevalencia-hipovitaminosis>.
- 14 Vaquéiro M, Baré M, Anton A, Andreu E, Moya A, Sampere R, et al. Hipovitaminosis D asociada a exposición solar insuficiente en la población mayor de 64 años. *Med Clin (Barc)* 2007;129:287-91. doi 10.1157/13109116.
- 15 Plan director de la red de diagnóstico biológico. Indicaciones para la determinación de niveles séricos de vitamina D. Osakidetza. Enero 2015. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/red_diagnostico_biologico/es/def/adjuntos/indicaciones_para_la_determinacion_de_niveles_sericos_de_vitamina.pdf.
- 16 Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezoba A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieftede-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: Systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348, g1903 doi 10.1136/bmj.g1903.
- 17 Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JPA. Vitamin D and multiple health outcomes: Umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348, g2035 doi 10.1136/bmj.g2035.
- 18 Rapport d'évaluation technologique. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Service évaluation des actes professionnels. Haute Autorité de santé. Octobre 2013. Disponible en: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/utilite_clinique_du dosage_de_la_vitamine_d_-rapport_devaluation.pdf.
- 19 Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD007470. DOI: 10.1002/14651858.CD007470.pub2. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007470.pub2/abstract;jsessionid=A047ABCE1938C1117A3DAF10755F0710.f03t04>.
- 20 Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: A systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis [publicado 4 Oct 2018]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30265-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30265-1).
- 21 Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat Concise Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(8):752-758. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2912737/>.
- 22 Toward Optimized Practice (TOP) Working Group for Vitamin D. Guideline for Vitamin D Testing and Supplementation in Adults. Edmonton, AB: Toward Optimized Practice. 2012 Oct. Disponible en: <http://www.topalbertadoctors.org/download/606/Guideline+for+Vitamin+D+Use+in+Adults+2012+October+31.pdf>.
- 23 Ontario Association of Medical Laboratories. Guideline for the Appropriate Ordering of Serum Tests for 25-hydroxy Vitamin D and 1,25-dihydroxy Vitamin D (CLP026). June 2010. Disponible en: <http://oaml.com/wp-content/uploads/2016/05/OAML-Vit-D-Guideline-Jn-162010-FINAL.pdf>.
- 24 B.C. Guidelines and Protocols Advisory Committee. Vitamin D Testing Protocol. Effective Date: October 1, 2010; revised June 1, 2013. Disponible en: <http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/vitamin-d-testing>.

- 25 Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, et al. Vitamin D in adult health and disease: A review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ* 2010;182:E610–8.
- 26 Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, et al. National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age Ageing* 2014;43:592–5, doi 10.1093/ageing/afu093.
- 27 Holick MF. The D-lemma: To screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Clin Chem* 2010;56:729–31, doi 10.1373/clin-chim.2009.139253.
- 28 Osteoporosis. 3 clics. Atención primaria basada en la evidencia [consultado 22 Ago 2017]. Disponible en: http://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=GuiaPage&idGuia=228#ref_1821.
- 29 Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guías de Práctica Clínica del SNS. Ministerio de Sanidad, Política social i Igualdad. 2010 [consultado 21 Ago 2017]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_476.Osteoporosis.AIQS-compl.pdf.
- 30 Castiñeira Pérez C, Costa Ribas C, Louro González A. Osteoporosis. Fisterra.com [última revisión 5 Dic 2012]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/osteoporosis/#2404>.
- 31 Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. SIGN guidelines. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/sign-142-management-of-osteoporosis-and-the-prevention-of-fragility-fractures.html>.
- 32 Guidance on the Diagnosis and Management of Osteoporosis in New Zealand. Osteoporosis New Zealand. Better bones, fewer fractures. Disponible en: <https://osteoporosis.org.nz/clinical-guidance/>.
- 33 Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatólogicas de la semFYC. Osteoporosis. Manejo: prevención, diagnóstico y tratamiento. 2014 [consultado 22 Ago 2017]. Disponible en: <https://www.semptyc.es/wp-content/uploads/2016/03/Libro.Osteoporosis14.Def.pdf>.
- 34 Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, y The National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1): 43. doi: 10.1007/s11657-017-0324-5.