

Estudio Descriptivo: Niveles de 25 – Hidroxi Vitamina D en la Población que Acude al Servicio de Endocrinología del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Azogues – Ecuador, 2017

Omidres de la Consolación Pérez de Carvelli¹, Álvaro Alexandrs Torres González¹, Odalis Espinosa García¹.

1. Servicio de Endocrinología. Hospital del Día Azogues, IESS.

CORRESPONDENCIA:

Omidres de la Consolación Pérez de Carvelli
Correo Electrónico: omidres@gmail.com,
Dirección: Avenida de los Cañaris y Miguel Heredia, Hospital del día, Azogues- Ecuador.
Código Postal: EC030102
Teléfono: [+593]2247980 Ext: 1099

Fecha de Recepción: 27-04-2018
Fecha de Aceptación: 31-05-2018
Fecha de Publicación: 31-07-2018

MEMBRETE BIBLIOGRÁFICO:

Pérez de Carvelli O, Torres Á, Espinosa O. Estudio Descriptivo: Niveles de 25 – Hidroxi Vitamina D en la población que acude al Servicio de Endocrinología del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Azogues – Ecuador, 2017. Rev Med HJCA 2018; 10 (2): 133-138. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2018.10.2.ao.21>

ARTÍCULO DE ACCESO DIRECTO



©2018 Pérez de Carvelli O, et al. Licencia RevMed HJCA. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de "Creative Commons Attribution-Non Commercial-ShareAlike 4.0 International License" (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), la cual permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato; mezclar, transformar y crear a partir del material, dando el crédito adecuado al propietario del trabajo original.

El dominio público de transferencia de propiedad (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) aplica a los datos recolectados y disponibles en este artículo, a no ser que exista otra disposición del autor.

*Cada término de los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) reportados en este artículo ha sido verificado por el editor en la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de la edición actualizada a marzo de 2016, el cual incluye los términos MESH, MEDLINE y LILACS (<http://decs.bvs.br/E/homepage.htm>).

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Vitamina D es considerada una hormona, siendo químicamente liposoluble y se le relaciona con enfermedades inmunológicas, cardiometabólicas y cáncer. El objetivo es evaluar los niveles de 25 hidroxi vitamina D en los pacientes que acudieron al servicio de endocrinología.

MÉTODOS: Se trata de un estudio retrospectivo, se tomaron 122 pacientes que acudieron al servicio de endocrinología del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, durante el periodo durante el periodo de julio a septiembre del 2017.

RESULTADOS: El promedio de vitamina D $23.99 \pm 9.12 \text{ ng/ml}$, el 22 % presentaron vitamina D en rango normal ($\geq 30 \text{ ng/ml}$) y el 78 % en insuficiencia/deficiencia ($< 30 \text{ ng/ml}$). Los niveles de calcio y paratiroides no presentaron correlación con las disminuciones de vitamina D.

CONCLUSIONES: Existe una importante disminución de la vitamina D en la población que acudió al servicio de Endocrinología durante el periodo estudiado, pese a la exposición solar directa que reciben los pobladores de la zona.

PALABRAS CLAVE: VITAMINA D, DEFICIENCIA DE VITAMINA D, OSTEOMALACIA.

ABSTRACT

Retrospective Research: Levels of 25 - Hydroxy Vitamin D in the population that goes to the Endocrinology Service of the Ecuadorian Institute of Social Security, Azogues - Ecuador, 2017

BACKGROUND: Vitamin D is considered a hormone, being chemically lipid soluble and is related to immunological, cardiometabolic and cancer diseases. This aim to evaluate the levels of 25 hydroxy vitamin D in the patients who attended the endocrinology service.

METHODS: This was a retrospective study, taking 122 patients who attended the endocrinology service of the Ecuadorian Social Security Institute, during the period during the period from July to September 2017.

RESULTS: The average of vitamin D was $23.99 \pm 9.12 \text{ ng / ml}$, 22 % of vitamin D in normal range ($\geq 30 \text{ ng / ml}$) and 78 % of insufficiency / deficiency ($\geq 30 \text{ ng / ml}$). Calcium and parathyroid levels show no correlation with decreases in vitamin D.

CONCLUSIONS: There is a significant decrease in the population in the population that went to the Endocrinology service during the period studied, to the direct solar incidence that the inhabitants of the area.

KEYWORDS: VITAMIN D; VITAMIN D DEFICIENCY; OSTEOMALACIA.



INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una hormona que se forma por la exposición a la luz solar a través de la piel. La terminología en relación a la bioquímica de la vitamina D presenta detalles propios de una hormona. La vitamina D tiene dos formas y diversos metabolitos. Las dos formas son la vitamina D2 (Ergocalciferol) y la vitamina D3 (Colecalciferol). La vitamina D3 es producida en la piel en un 80 – 90 % como respuesta a la radiación ultravioleta B (UVB) cuando los fotones de los rayos UVB se encuentran entre 290 a 315 nm [1], también es obtenida a partir de ciertos alimentos (pescados grasos, yema de huevo e hígado) o suplementos nutricionales en un 10 – 20 % [2].

El uso de protector solar con un Factor de Protección Solar (FPS) mayor de 30 en adelante absorbe el 98 % de la radiación UVB, disminuyendo la producción de vitamina D en el individuo [3]. Los alimentos naturales no contienen cantidades significativas de vitamina D, dieta no sea suficiente para alcanzar la demanda de esta en adultos [4].

La vitamina D procedente de la piel o los alimentos es biológicamente inactiva y requiere de una primera hidroxilación en el hígado por la enzima 25-hidroxilasa (25(OH)) para formar 25 – hidroxi vitamina D o Calcidiol (25(OH)D). Algunos estudios sugieren que la vitamina D2 puede ser metabolizada más rápidamente que la D3, pero con una ingesta regular ambas formas pueden ser consideradas bioequivalentes. Sin embargo, la 25(OH)D requiere una posterior hidroxilación en los riñones por la enzima 1 alfa hidroxilasa (1 α (OH)) obteniéndose la forma biológicamente más activa, la 1 alfa 25 Dihidroxi vitamina D o Calcitriol [1-25(OH)2D].

Aunque la 25(OH)D posee actividad biológica, esta es significativamente menor (unas 200 veces) que las del Calcitriol. Las características de la 1.25(OH)2D son las de una hormona y, consecuentemente, la vitamina D es una prohormona más que una vitamina, siendo la estructura similar a la de otras hormonas esteroideas. Otras hormonas, la 1.25(OH)2D circula en concentraciones en rango de picogramos que son 1000 veces menores que la de su precursor la 25(OH)D [5 - 8].

La 1.25(OH)2D actúa sobre sus receptores nucleares presentes en el intestino delgado, hueso, riñones y otros tejidos [9]. En el intestino delgado, estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo. En el hueso, interacciona con las células óseas, osteoblastos y osteoclastos, para movilizar el calcio y otros minerales. En el riñón estimula la reabsorción de calcio del filtrado glomerular. Las concentraciones de esta hormona están estrechamente reguladas. Así, la hormona paratiroides (PTH) y los niveles bajos de calcio o fósforo aumentan su síntesis, mientras que el Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF23) que producen los osteocitos, la disminuyen [5].

Un aspecto importante del Receptor de Vitamina D (RVD) es que está presente en una gran cantidad de tejidos y células. Por este motivo, la 1.25(OH)2D posee un amplio espectro de acciones biológicas que incluyen: inhibir la proliferación celular, inducir la diferenciación avanzada, inhibir la angiogénesis, estimular la producción de insulina e inhibir la producción de renina, entre otras.

Como consecuencia, la producción local de 1.25(OH)2D es responsable de la regulación de hasta 200 genes que explica los efectos pleiotrópicos beneficiosos que se relacionan con esta hormona. Por tanto, es posible establecer que el sistema hormonal de la vitamina D ejerce sus funciones por dos mecanismos: el primero de tipo endocrino (regulado por calcio, fósforo, PTH y FGF23) y el segundo de tipo paracrino/autocrino (dependiente del sustrato de vitamina D, la 25(OH)D y no regulado por los factores que regulan el mecanismo endocrino) [10].

El primero está dirigido a la homeostasis del metabolismo mineral, y el segundo a todos sus efectos pleiotrópicos, siendo la vitamina D un elemento importante para la salud humana. La deficiencia de vitamina D desempeña un papel destacado en los trastornos del metabolismo óseo. Así mismo, investigaciones en los últimos años han relacionado esta deficiencia con otros estados patológicos, como enfermedades cardiométricas, inmunológicas y el cáncer, entre otros [5, 11, 12].

En América Latina hay numerosos estudios que demuestran la presencia de valores subóptimos de vitamina D. En el Ecuador hay reportes de hasta 70 % de deficiencia de sus valores en zonas cálidas pese a la presencia de rayos solares en incidencia directa [13], mientras que en el 2015 un estudio realizado en pobladores de la sierra ecuatoriana sólo tomó adultos mayores, indicó que el 89.4 % de los adultos por encima de 65 años de edad presentan disminución de los niveles de vitamina D [14], lugar donde el clima frío y altitud hace que sus pobladores se encuentren cubiertos en más del 90 % de su superficie corporal, y la poca zona expuesta, usualmente se aplican técnicas de protección solar química o mecánica, para el cuidado contra el daño de la piel.

La mayoría de los autores han considerado que el rango normal de vitamina D está entre 30 y 100 ng/ml, siendo ideal un valor cercano a 50 ng/ml, considerándose deficiencia menor de 20 ng/ml, e insuficiencia entre 20 y 30 ng/ml, mientras que por encima de 100 ng/ml se entiende como rango de toxicidad, aunque no hay reportes de efectos biológicos de toxicidad de vitamina D [15, 16].

La observación de los aspectos mencionados con anterioridad motivó el objetivo de evaluar los niveles séricos de vitamina D a los pacientes que acuden a la consulta de Endocrinología durante los meses de julio a septiembre del 2017.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trató de un estudio retrospectivo, con una muestra de 122 paciente que acudieron al servicio de Endocrinología del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Azogues – Ecuador durante el periodo julio a septiembre del 2017, con los criterios de inclusión que se determinaron por edad 18 - 80 años, que no hayan ingerido calcio ni suplementos de vitamina D durante el último año, y tuvieran mediciones de 25(OH)D sérico, calcio, fósforo, PTH. Se excluyeron los pacientes con trastorno paratiroides, embarazadas, hepatopatías o enfermedad renal, cáncer, infección activa y uso de esteroides.

La información obtuvo de la base de datos AS400 que maneja el hospital, se recolectó en un formulario adaptado para este estudio y los datos obtenidos se ingresaron a través del programa Statgraphic Centurion XV, con pruebas paramétricas (Análisis de Varianza ANOVA, y correlación de Pearson) con un nivel de confianza del 95%, y no paramétricas (media, desviación estándar, rangos).

RESULTADOS

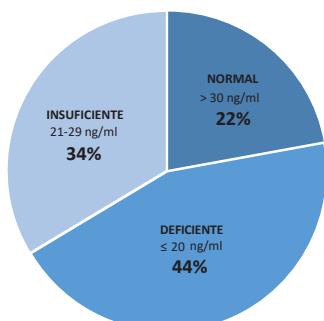
El nivel promedio de vitamina D de 23.99 ± 9.13 ng/ml. El 78 % presentaron deficiencia o insuficiencia, de los cuales el 44 % tuvo insuficiencia, es decir, valores de vitamina D menor o igual a 20 ng/ml, mientras que el 34 % presentaron deficiencia con valores entre 21 y 30 ng/ml de esta vitamina. Apenas el 22 % del total de pacientes evaluados reportaron valores normales de Vitamina D, es decir, mayor o igual a 30 ng/ml (Tabla 1 y Gráfico 1).

Tabla 1. Niveles de Vitamina D

RANGOS DE VIT D (ng/ml)	RECUENTO	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO	RANGO
NORMAL (≥ 30)	27	37.6248	6.90127	30.23	57.25	27.02
INSUFICIENTE (21-29)	41	24.9563	2.25651	21.19	29.15	7.96
DEFICIENTE (≤ 20)	54	16.4517	3.11547	8.23	20.64	12.41
TOTAL	122	23.9957	9.12849	8.23	57.25	49.02

Elaborado por: Los autores

Gráfico 1. Niveles de Vitamina D



Elaborado por: Los autores

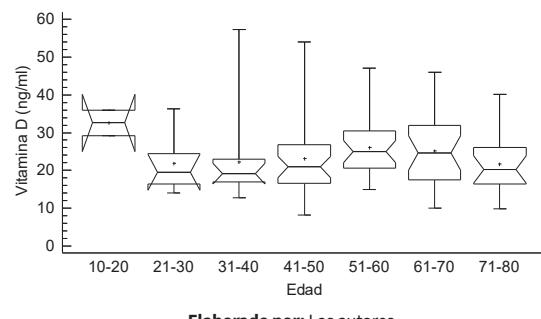
En el total de los pacientes incluidos, se evidenció una tendencia a un mayor nivel promedio de vitamina D en el grupo etario más joven, aunque esa diferencia no fue estadísticamente significativa, con un nivel de confianza del 95 % según análisis de varianza multifactorial, pudiéndose observar que en todos los grupos mayores de 20 años de edad predominaron promedios de vitamina D en niveles de insuficiencia/deficiencia (Tabla 2 y Gráfico 2).

Tabla 2. Niveles promedio de Vitamina D

EDAD	RECUENTO	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO	RANGO
10-20	2	32.56	4.86489	29.12	36.0	6.88
21-30	7	21.9743	7.33456	14.0	36.26	22.26
31-40	12	22.2633	11.6815	12.8	57.25	44.45
41-50	32	23.1097	10.2211	8.23	54.0	45.77
51-60	27	26.03	7.45843	15.0	47.0	32.0
61-70	25	25.226	9.20288	10.0	45.9	35.9
71-80	17	21.6706	8.06201	9.88	40.1	30.22
TOTAL	122	23.9957	9.12849	8.23	57.25	49.02

Elaborado por: Los autores

Gráfico 2. Niveles promedio de Vitamina D



Elaborado por: Los autores

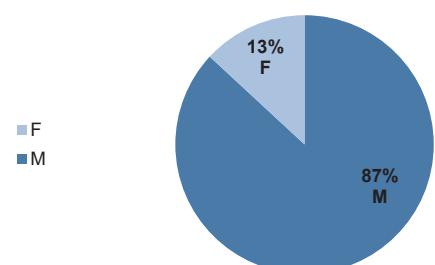
De los 122 paciente incluidos, 106 pacientes eran del sexo femenino, con nivel promedio de vitamina D en 23.7 ± 9.2 ng/ml, mientras que en los 16 varones alcanzaron un promedio de Vitamina D 26.2 ± 8.7 ng/ml. En relación a género, se evidencio mayor número de casos de deficiencia/insuficiencia de vitamina D en mujeres, 73 mujeres (84.9 %), comparado con 10 varones (71.4 %), a su vez 45 pacientes femeninas presentaron insuficiencia (52.3 %) y 28 presentaron deficiencia (32.6 %), con rango normal entre 30 a 100 ng/ml solo 13 mujeres (15.1 %). Los 16 hombres evaluados (14 % de la población recabada), 3 presentaron insuficiencia de vitamina D (21.4 %), 7 presentaron deficiencia (50 %) y solo 4 varones (28.5 %) registraron valores normales de vitamina D, aunque estas diferencias por sexo no fue estadísticamente significativas ($P: 0.449$) (Tabla 3 y Gráfico 3).

Tabla 3. Niveles promedio de Vitamina D

SEXO	N	NIVELES PROMEDIO DE VIT D (ng/ml)	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO	RANGO
FEMENINO	106	23.6608	9.18814	8.23	57.25	49.02
MASCULINO	16	26.2144	8.67139	16.4	44.0	27.6
TOTAL	122	23.9957	9.12849	8.23	57.25	49.02

Elaborado por: Los autores

Gráfico 3. Niveles promedio de Vitamina D (F: Femenino, M: Masculino).



Elaborado por: Los autores

Se formaron asociaciones entre el fósforo - PTH y fósforo - vitamina D, mostrando significancia estadística con débil correlación de las variaciones de vitamina D y PTH con el fósforo. La primera asociación entre los niveles de PTH y fosforo resultó negativa ($r: -0.4227$; $P: <0.05$) mostrando que, al aumentar PTH disminuye el fósforo, y la segunda positiva ($r: 0.3426$; $P: <0.05$) evidenciándose que, a medida que el fósforo disminuye es menor el nivel de vitamina D (Tabla 4).

Tabla 4. Correlación de Pearson de los niveles de calcio, fosforo y PTH con vitamina D en la población estudiada Julio-Sept 2017. CCQA-HD-Azogues.

	CALCIO	FÓSFORO	PTH
FÓSFORO	-0.1849	-	-
-	(42)	-	-
-	0.2410	-	-
-	CALCIO	FÓSFORO	PTH
PTH	0.0776	-0.4227	-
-	(42)	(42)	-
-	0.6253	0.0053**	-
VITAMINA D	-0.0200	0.3426	-0.2370
-	(42)	(42)	(42)
-	0.8999	0.0264*	0.1307

Elaborado por: Los autores

DISCUSIÓN

La vitamina D tiene funciones hormonales y se activa con los rayos UVB en la piel, teóricamente óptimo en un país como Ecuador que se encuentra en el plano ecatorial cercano al sol, en especial en zonas de altura. Por su parte la medición de los niveles de 25(OH) D es un buen reflejo del estatus de la vitamina D. Los resultados obtenidos son opuestos a lo esperado, mostrándose que 78 % de los pacientes que acuden al servicio de endocrinología presentan niveles por debajo de lo normal de 25(OH)D en los meses de julio a septiembre del 2017.

La exposición solar directa en el Ecuador ha hecho que se tomen medidas preventivas de educación poblacional para protegerse de los rayos UVB informando de enfermedades cutáneas. A su vez, el periodo de estudio coincide con los meses más fríos del año, haciendo que las personas usen mayor cobertura de ropa para protegerse del frio. Estos factores están presentes en los pacientes al momento de analizar estos resultados.

Resultados similares en un estudio previo realizado en una región cálida del Ecuador, Guayaquil, en el 2017, planteando que la situación de alta incidencia de valores subóptimos de vitamina D incluso va más allá de la zona del Austro Ecuatoriano [13]. Esto hace plantear factores genéticos y ambientales como posibles agentes causales de estos hallazgos tanto en zonas frías y cálidas del Ecuador.

Existe amplia distribución de niveles inadecuadamente bajos de vitamina D en la población estudiada, evidenciándose en todos los grupos según edad y sexo, destacando de ese modo que la población afectada va más allá de los grupos vulnerables tradicionales, no existiendo diferencias estadísticas significativas en los grupos según edad, ni sexo, relacionado con valores encontrados en el estudio de Guayaquil en el 2017, y contrario a otros países donde hay

niveles más bajos principalmente en pacientes adultos mayores o institucionalizados [14,17,18].

La ausencia de correlación de los niveles de vitamina D con PTH y calcio sérico no es concordante con lo clásicamente esperado, existiendo variaciones de vitamina D y sus efectos sobre PTH, relacionado con la edad, función renal y la cronicidad de los niveles subóptimos de vitamina D [19], planteándose que estos niveles bajos deben ser de larga data que permiten desarrollar mecanismos compensatorios en los demás elementos. A su vez, el método usado en los laboratorios de investigación miden 25(OH)D como reflejo de la actividad de la vitamina D, siendo 1,25(OH)2D, la biológicamente activa, por ser la que se une al RVD [20].

Estos hallazgos son orientadores al momento de evaluar los niveles de vitamina D en la población aun con niveles de calcio y PTH normales, motivando propuestas políticas que favorezcan el uso de suplementos que contengan vitamina D, no está incluido en el cuadro nacional de medicamentos básicos del Ecuador, peso a haber sido incluido por la Organización Mundial de la Salud en su cuadro básico de medicamentos en el 2017 [21].

Este trabajo tiene la limitante de ser retrospectivo, y del número de pacientes incluidos que abarca apenas 122 con una visión solo de 3 meses del año, coincidentes con los de menores temperaturas en la zona. Aun así, es el primero tomando una muestra que acude a un servicio de salud en la región del Austro.

Es importante diseñar una investigación prospectiva, que continúe evaluando la población de la zona en este aspecto, aumentando la muestra por grupos etarios, así como los hábitos y las condiciones de exposición al sol precisas en los ingresados, incluyendo espacio laboral y de desempeño diario.

CONCLUSIONES

La vitamina D se encuentra normal en el 22 % de la población de estudio, estos reportes concluyen que el 78 % de la población de la sierra presentó algún grado de deficiencia/insuficiencia de Vitamina D.

Existe una importante disminución de la vitamina D en la población a pesar de la incidencia solar directa que reciben los pobladores de la zona, lo cual es importante correlacionar estos resultados con otros hallazgos de patologías frecuentes en la población que acude a este servicio, como diabetes, trastornos metabólicos y tiroideos.

Se recomienda ampliar el estudio en meses y poblaciones a fin de poder consolidar estos resultados, elaborar un plan de prevención y estrategias higiénico – dietéticas y que la vitamina D sea incluida en el cuadro nacional de medicamentos básicos del Ecuador, para así dar adecuado soporte de vitamina D a la población de estudio, en especial en los meses de menores temperaturas en la zona.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Omidres de la Consolación Pérez de Carvelli. Médica General. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Endocrinología y Metabolismo. Médico Especialista del Servicio de Endocrinología del CCQA-HD-Az. ID ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9615-6848>
- Álvaro Alexander Torres González. Médico residente adscrito al servicio de Endocrinología del CCQA-HD-Az. ID ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7735-6687>
- Odalis Espinosa García. Médica general. Especialista en Endocrinología. Médico especialista del servicio de Endocrinología del CCQA-HD-Az. ID ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8136-6404>

ABREVIATURAS

CCQA-HD-Az: Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del Día del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social en Azogues, Cañar, FPS: Factor de Protección Solar, Ng/ml: Nanogramos por cada Mililitro, nm: Nanómetros, OMS: Organización Mundial de la Salud, PTH: Hormona Paratiroides, RVD: Receptor de Vitamina D, UVA: Radiación Ultravioleta A, UVB: Radiación Ultravioleta B, 25(OH): Enzima 25 hidroxilasa, 25(OH)D: 25 Hidroxi Vitamina D o Calcidiol, 1α(OH): Enzima 1 α Hidroxilasa, 1,25(OH)2D: 1,25 Dihidroxi Vitamina D o Calcitriol.

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se emplearon recursos bibliográficos de acceso libre y limitados. La información está disponible bajo requisición al autor principal.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La identidad de los individuos participantes en este estudio fue protegida, por lo que no se obtuvo un consentimiento específico para publicación. Fue un estudio retrospectivo basado en revisión de historias médicas.

APROBACIÓN ÉTICA Y CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

El protocolo fue aprobado para publicar y cuenta con la aprobación ética.

AGRADECIMIENTO

Al departamento de laboratorio del Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca, a la Dirección, Departamento de estadística y Personal de Enfermería del CCQA-HD-Az y a todos los pacientes que apoyaron este proyecto.

FINANCIAMIENTO

Proyecto autofinanciado

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

OP: Idea de la investigación, análisis crítico, redacción y revisión bibliográfica. TA, OE: Recolección de datos, tabulación, análisis estadístico. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de interés

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Pérez de Carvelli O, Torres Á, Espinosa O. Estudio Descriptivo: Niveles de 25(OH) vitamina D en la población que acude al Servicio de Endocrinología del CCQA-HD-Azogues - Ecuador, 2017. Rev Med HJCA 2018; 10(2): 133 - 138. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2018.10.2.ao.21>

PUBLONS

 Contribuye con tu revisión: <https://publons.com/review/2804560/>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Godar D, Pope S, Grant W, Holick M. Solar UV doses of adult Americans and vitamin D₃ production. *Dermato-Endocrinology*. 2011; 3(4):243 - 250. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/derm.3.4.15292> DOI: <https://doi.org/10.4161/derm.3.4.15292>
2. Barberan M. Déficit de vitamina D. Revisión epidemiológica actual. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2014; 25: 127 – 34. Disponible en: <https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/865.pdf>
3. Grigalavicius M, Iani V, Juzeniene A. Layer Thickness of SPF 30 Sunscreen and Formation of Pre-vitamin D. *Anticancer Res*. 2016;36(3):1409-15. PMID: 26977044 Disponible en: <http://ar.iiarjournals.org/content/36/3/1409.long>
4. Fahan H, Syed U, Ahmad Z, Chauhdary K, Musharraf U, Kumar S. COMPARISON OF DIFFERENT FORMULATIONS OF VITAMIN D. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2017;29(4):650-3. PMID:29330997 Disponible en: <http://www.jamc.ayubmed.edu.pk/index.php/jamc/article/view/2640>
5. Rosen C, Adams J, Bikle D, Black D, Demay M, Manson J, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*. 2012; 33: 456–492. Disponible en: <https://academic.oup.com/edrv/article/33/3/456/2354950> DOI: 0.1210/er.2012-1000
6. Sigmundsdottir H. New aspects on immunoregulation by vitamin D analogs. *Dermato-Endocrinology*. 2011; 3(3): 187-192. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3219169/> DOI: 10.4161/derm.3.3.1511
7. Feldman D, Wesley J, Bouillon R, Giovannucci E, Goltzman D, Hewison H. Vitamin D. 2017; 2(4). London, United Kingdom: Academic Press. eBook ISBN: 9780128099643
8. Christakos S, Agibade D, Dhawan P, Fechner A, Mady L. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2010; 39:243 – 253. Disponible en: [http://www.endo.theclinics.com/article/S0889-8529\(10\)00004-6/pdf](http://www.endo.theclinics.com/article/S0889-8529(10)00004-6/pdf) DOI: 10.4161/derm.3.3.1511
9. Bover J, Egido J, Fernández-Giraldez E, Praga M, Solozabal-Campos C, Torregrosa J, et al. Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2015; 35(1):28-41. Disponible en: <http://www.revistaneurologia.com/es-publicacion-neurologia-articulo-vitamina-d-receptor-vitamina-d-e-importancia-su-activacion-el-X0211699515055060> DOI: doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Sep.11796.
10. White J. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012; 13:21-29. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11154-011-9195-z> DOI: 10.1007/s11154-011-9195-z
11. Rosas-Peralta M, Holickb M, Borrero-Sánchez G, Madrid-Miller A, Ramírez, Arias E, Arizmendi-Uribe e. Efectos inmunometabólicos disfuncionales de la deficiencia de vitamina D y aumento de riesgo cardiometabólico. ¿Potencial alerta epidemiológica en América? *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017; 64(3):162-173. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2530016417300253> DOI:doi.org/10.1016/j.endinu.2016.11.009
12. Del Brutto O, Mera R, Macías R. Cerebrovascular Correlates of Vitamin D Deficiency in Older Adults Living near the Equator: Results from the Atahualpa Project. *Int J Stroke*. 2015; 10(8):1301-3. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1111/ijs.12627> DOI: 10.1111/ijs.12627
13. Maldonado G, Paredes C, Guerrero R, Ríos C. Determination of Vitamin D Status in a Population of Ecuadorian Subjects. *The Scientific World Journal*. 2017; Article ID 3831275. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5576417/> DOI: 10.1155/2017/3831275
14. Orces C. Vitamin D Status among Older Adults Residing in the Litoral and Andes Mountains in Ecuador. *The Scientific World Journal*. 2015; Article ID 545297. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/545297> DOI: 10.1155/2015/545297
15. Holick MF, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, Hanley D, Heaney R, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (7):1911-30. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/96/7/1911/2833671> DOI: 10.1210/jc.2011-0385
16. Hollis B. Assessment and Interpretation of Circulating 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D in the Clinical Environment. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2010; 39: 271–286. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2903449/> DOI: 10.1016/j.rdc.2012.03.005
17. Sohl E, Van Schoor N, De Jongh R, Visser M, Deeg D, Lips P. Vitamin D Status Is Associated With Functional Limitations and Functional Decline in Older Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep;98(9):E1483-90 Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/9/E1483/2833031> DOI: 10.1210/jc.2013-1698

18. Aguado M. Vitamina D y osteoporosis. ¿Es suficiente con tomar el sol? Rev Esp Reumatol. 2001; 28: 101-105. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-vitamina-d-osteoporosis-es-suficiente-12004136>
19. Valcour A, Blocki F, Hawkins D, Rao S. Effects of Age and Serum 25-OH-Vitamin D on Serum Parathyroid Hormone Levels. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:3989–3995. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/11/3989/2836480> DOI: 10.1210/jc.2012-2276
20. Bouillon R, Van Schoor N, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Dirk Vanderschueren, et al. Optimal Vitamin D Status: A Critical Analysis on the basis of Evidence-Based Medicine. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: E1283–E1304. Available in: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/8/E1283/283309> DOI: 10.1210/jc.2013-1195.
21. Organización Mundial de la Salud. 20th WHO Essential Medicines List (EML) and the 6th WHO Essential Medicines List for Children (EMLc). Marzo 2017. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>