

Déficit de vitamina D. Revisión epidemiológica actual

Marcela Barberán M.⁽¹⁾, Germán Aguilera C.⁽²⁾, Luis Brunet L.⁽²⁾, Felipe Maldonado C.⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Endocrinología, HCUCH.

⁽²⁾Servicio de Anestesiología y Reanimación, HCUCH.

SUMMARY

Vitamin D is a liposoluble hormone that exists in two molecular forms. Ergocalciferol (vitamin D-2) and colecalciferol (vitamin D-3). Vitamin D-3 is produced in the skin by the action of UV-B radiation. Both forms are metabolized by the liver to 25-hydroxy-Vit D (25OHD) and later in the kidney to the active form 1,25-dihydroxy-Vit D. This form promotes bone mineralization by intestinal absorption of calcium and phosphate. Normal levels of 25OHD are associated with less fracture, normal neuromuscular and immune function and possibly have a preventive effect on certain types of cancer. The Endocrine Society's Clinical Practice Guidelines recommends that optimal plasma levels of 25OHD are above 30 ng/ml, insufficiency between 21 and 29 ng/ml and deficiency below 20 ng/ml. The prevalence rate of 25OHD deficit is about 2 to 90% in different populations. Risk factors of Vitamin D deficit like year season, skin pigmentation, sunlight exposition, use of sunblock and inadequate Vitamin D ingestion, together with different measurement techniques explain the variability of results between epidemiological studies. An important risk group is the health professionals that are not exposed to sunlight. There are no studies that describe the prevalence in this population in Chile.

Fecha recepción: enero 2014 | Fecha aceptación: abril 2014

INTRODUCCIÓN

La vitamina D pertenece a la familia de las vitaminas liposolubles, pero es considerada una hormona dada su obtención a través de la síntesis cutánea en presencia de exposición a la luz solar. Hay dos formas moleculares con diferentes fuentes de obtención: la vitamina D-2 (ergocalciferol) se encuentra en plantas y en suplementos de fortificación y no es sintetizada por el hombre, y la vitamina D-3 (colecalciferol), de origen animal, que proviene principalmente de la bioconversión cutánea

que se genera por la radiación ultravioleta UVB y también se puede ingerir a través de fuentes animales y suplementos⁽¹⁻³⁾. La síntesis cutánea representa aproximadamente un 90% del total de vitamina D en plasma⁽²⁾. Ambas formas se hidroxilan a nivel hepático para obtener la 25-hidroxi-vitamina D (25OHD) la cual es utilizada por consenso para establecer los niveles plasmáticos de vitamina D. Finalmente a través de una segunda hidroxilación enzimática a nivel renal y en varios otros tejidos, se obtiene la 1,25-dihidroxi-vitamina D, que es la forma biológicamente activa⁽¹⁻³⁾ (Figura 1).

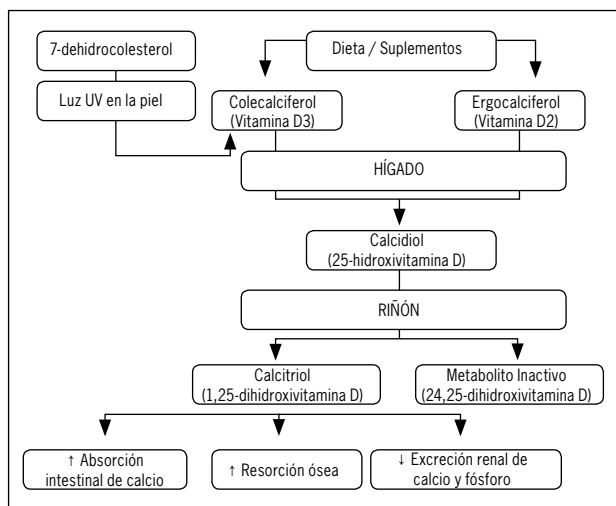


Figura 1. Vías de síntesis de vitamina D⁽³⁾

La acción principal de la vitamina D tiene relación con el metabolismo calcio - óseo, promoviendo la mineralización del hueso a través de la absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal y renal para mantener niveles de calcio y de hormona paratiroidea (PTH) adecuados. Clásicamente el déficit de vitamina D en adultos se asocia a osteomalacia y miopatía proximal por vitamina D. La osteomalacia se define como una alteración de la matriz ósea con un aumento de tejido no mineralizado u osteoide lo que determina una alteración en la calidad del hueso con aumento de la hidratación del tejido óseo. En los niños, el déficit de vitamina D afecta el cartílago de crecimiento y genera signos típicos que configuran el raquitismo. Sin embargo, no toda osteomalacia puede ser curada con la normalización de sus niveles, ni todos los individuos con déficit de vitamina D desarrollan osteomalacia. Una severa y prolongada deficiencia de 25OHD (<10 ng/ml) es la causa más frecuente en adultos. En la etapa inicial se produce un aumento de los niveles de PTH, lo que refleja un aumento reversible del recambio óseo sin defectos de mineralización (osteopatía o pre osteomalacia), progresando a una etapa final con ausencia total e irreversible de mineralización ósea (osteomalacia clásica). En casos severos es posible observar fracturas de estrés sin desplazamiento, fisuras incom-

pletas o pseudofracturas a nivel de pelvis, costillas y escápula. Es un cuadro de difícil diagnóstico al ser oligosintomático y puede generar alteraciones osteomusculares severas si el clínico no tiene presente esta condición en etapas precoces especialmente en grupos de mayor riesgo⁽⁴⁾.

En relación a los beneficios de mantener un estatus adecuado de vitamina D, hay evidencia en metaanálisis que reporta asociación de los niveles plasmáticos óptimos de 25OHD (>24 ng/ml) con un menor riesgo de fractura de cadera, no vertebrales y de caídas, además de una adecuada función neuromuscular⁽⁵⁾. Por otra parte, hay estudios observacionales que sugieren que la vitamina D sería un potencial regulador de otras funciones celulares, confiriéndole un rol en la mantención de la inmunidad innata, en la inhibición de la proliferación celular, angiogénesis, inhibición de la síntesis de renina y estimulación de la síntesis de insulina. Se asociaría, de esta manera, a la prevención de algunas enfermedades, como cáncer de mama y colorrectal⁽⁶⁾, patología cardiovascular⁽⁷⁾, diabetes y síndrome metabólico⁽⁸⁾, entre otros. Sin embargo, falta evidencia de ensayos clínicos que sustenten estos efectos, siendo actualmente objeto de continua investigación⁽⁵⁾.

Aproximadamente un billón de personas tiene déficit de vitamina D⁽⁹⁾, con una prevalencia que oscila entre el 2 y 90% dependiendo del punto de corte utilizado y la población seleccionada⁽¹⁰⁾. Dada la amplia variabilidad de prevalencia en los estudios, el año 2013 se publica una revisión sistemática de 195 estudios realizados en 44 países, con un total de 168.000 participantes. Se reporta una prevalencia de deficiencia (≤ 20 ng/ml) de un 37,3% e insuficiencia de vitamina D de un 88,1% (<30 ng/ml) ajustados por sexo y edad, con alta heterogeneidad entre los estudios, países y regiones⁽¹⁰⁾.

Hasta el 2010, la ingesta diaria recomendada (RDA) de vitamina D para adultos en Chile era de

400 UI; los niveles fueron aumentados a 600 UI, pero siguen estando lejos de lo necesario en grupos de alto riesgo para mantener niveles adecuados de 25OHD. En nuestro país se fortifican algunos alimentos como aceites, leches descremadas, mantequillas, productos de los programas de alimentación complementaria y los cereales. El Ministerio de Salud establece que el límite máximo de fortificación es del 40% de la dosis diaria de referencia (5 µg), es decir, 2 µg (80 UI) por porción. Así, sólo una pequeña cantidad (30%) de vitamina D puede ser obtenida de la dieta⁽¹¹⁾.

El objetivo de nuestra revisión es describir la magnitud del déficit de vitamina D en América Latina incluido nuestro país y los factores de riesgo que determinan este problema mundial.

DEFINICIÓN DEL DÉFICIT DE VITAMINA D

En el año 2011 se publica la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos (EEUU) sobre la evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D. En esta guía, se definen los distintos grados de déficit de vitamina D, y considera deficiencia un valor de 25OHD plasmática ≤ 20 ng/ml; insuficiencia valores, entre 21 y 29 ng/ml y niveles óptimos, aquellos ≥ 30 ng/ml. Esta definición está basada en estudios que reportan que los niveles de PTH están asociados inversamente a 25OHD y su *plateau* en adultos se inicia con niveles entre 30 y 40 ng/ml. Estos hallazgos también son consistentes con el umbral para prevenir fractura de cadera y no vertebral publicada por recientes metaanálisis⁽⁵⁾.

Por otra parte, el Instituto de Medicina de EEUU (IOM), basado en otros estudios en relación a niveles de PTH, sugiere que aproximadamente el 97,5% de la población sana a través de diversos grupos étnicos, alcanzan sus requerimientos de vitamina D con valores por sobre 20 ng/ml^(5,10). Por lo tanto, no se ha establecido un consenso acerca

del “umbral” para definir un estatus adecuado de vitamina D y se requieren nuevos ensayos clínicos para dar una recomendación de mejor calidad.

ESTADO DE VITAMINA D EN AMÉRICA LATINA

La población de América Latina y el Caribe es de 583 millones de habitantes al año 2010 con diversos orígenes étnicos. La expectativa de vida promedio actual es de 74 años y se estima un crecimiento significativo de la población de personas de edad avanzada en la región. Los estudios de algunos países abordaron el estado de la vitamina D en muestras pequeñas de poblaciones diversas. La prevalencia de personas con niveles insuficientes de vitamina D en esta región (<30 ng/mL) fluctúa entre 40,2% y 96,8% con edades promedio entre 58 y 79 años⁽¹²⁻¹⁷⁾ (Tabla 1).

Un estudio internacional, que incluye a mujeres postmenopáusicas con osteoporosis de Brasil (n=151), Chile (n=115) y México (n=149), demuestra una alta prevalencia de niveles insuficientes de vitamina D (<30 ng/ml) en los países: 42,4%, 50,4% y 67,1 % respectivamente (más bajos en México)⁽¹⁴⁾ (Tabla 1).

En una revisión sistemática del año 2013 que evalúa la prevalencia de déficit de vitamina D de Latinoamérica y el Caribe en población sana de todas las edades, se reportaron niveles deficientes de vitamina D (≤ 20 ng/ml) entre 20 y 40%, pero la extensión de su magnitud es desconocida debido a las muestras no poblacionales⁽¹⁸⁾.

Los estudios publicados que evalúan el estatus de vitamina D en esta región son escasos y en algunos países inexistentes. Se ha descrito además en un estudio realizado en Argentina una gradiente norte-sur, con niveles de vitamina D mayores cerca del ecuador, en población saludable de edad avanzada (vitamina D promedio = 20,7 y 14,2 ng/ml en provincias del norte y sur respectivamente) (Figura 2)^(13,15,16,19).

Tabla 1. Estudios de estatus de vitamina D en América Latina ⁽¹²⁻¹⁷⁾

PAÍS	EDAD PROMEDIO	VITAMINA D (ng/ml)	% < 30 ng/ml
Argentina ⁽¹³⁾	71,3	17,6	87
Argentina	58	28,76	55,8
Brasil	58,8	38,2	40,2
Brasil	67,6	32,6	42,4
Brasil ⁽¹⁴⁾	65,6	28,8	44
Brasil	79,1	14,2	71,2*
Brasil ⁽¹⁵⁾	76,9	19,8	55,8
Chile ⁽¹⁴⁾	62,6	30,2	50,4
Chile ⁽¹⁶⁾	63,7	19,5	60**
Chile ⁽¹⁶⁾	32,6	24,5	27**
Chile ⁽¹⁷⁾	67,5	16,78	47,5***
Guatemala	69	21,32	96,3
México ⁽¹⁴⁾	65,6	26,2	67,1
México	63,6	18,9	96,8
México	65,8	31,2	50,6

* Pacientes hospitalizados e institucionalizados

** Vitamina D (%) < 20 ng/ml

*** Vitamina D (%) < 17 ng/ml

ESTUDIOS DE VITAMINA D EN CHILE

En nuestro país durante el año 2006 González y colaboradores realizan un estudio en el que se evalúa la prevalencia de déficit de vitamina D en mujeres pre y postmenopáusicas con adecuada exposición solar sin fortificación con vitamina D en sus dietas en invierno y verano. En este trabajo se encuentra una prevalencia de 46,7% de mujeres premenopáusicas con deficiencia de vitamina D (≤ 20 ng/ml) en invierno, nivel que aumenta a un 63,3% en mujeres postmenopáusicas⁽¹⁶⁾.

Posteriormente el año 2007, Rodríguez y colaboradores realizan un estudio que incluye a 555 mujeres postmenopáusicas (edad promedio de 67,5 años) que acuden a una invitación pública con el objetivo de realizar un diagnóstico clínico y detectar la presencia de osteoporosis. Se encuentra que el 47,5% tenía bajos niveles de vitamina D (<17 ng/ml). En este estudio, los autores evaluaron la prevalencia de fracturas vertebrales, la que corresponde a un 29,7%⁽¹⁷⁾.



Figura 2. Niveles promedio de Vitamina D (ng/ml) en América Latina^(13,15,16,19)

F: estudio en población femenina

En el ámbito pediátrico, durante el año 2013 se publica un estudio realizado en 60 preescolares de la ciudad de Coyhaique, entre 2 y 5 años, en el que se evalúa el nivel de deficiencia de vitamina D

(≤ 20 ng/ml), que corresponde en invierno y verano a un 64% y 67,3%, respectivamente⁽²⁰⁾.

DÉFICIT DE VITAMINA D EN PROFESIONALES DE LA SALUD

Entre los grupos en riesgo de sufrir déficit de vitamina D, se encuentran los profesionales que pasan una mayor parte del día privados de exposición solar, con una consecuente disminución de su síntesis, siendo los profesionales de la salud un potencial grupo con mayor prevalencia de este déficit.

Un estudio en el Hospital Pediátrico en Boston realiza mediciones de vitamina D junto a una encuesta alimentaria a un grupo de residentes de Pediatría a fines de invierno. De un total de 102 participantes, el 25% tuvo niveles menores a 20 ng/ml y un 3% niveles menores a 10 ng/ml. Como factores relacionados con niveles adecuados de vitamina D se encontraron: sexo femenino, raza blanca, viajar a latitudes ecuatoriales y alto consumo diario de suplementos⁽²¹⁾.

Otro estudio en Brasil evalúa la prevalencia de déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario en médicos residentes del Hospital de Porto Alegre. Se realizan mediciones a 73 médicos, con edad promedio de 26,4 años. Como resultado, se obtiene un nivel promedio de 25OHD de $17,9 \pm 8$ ng/mL, con un 57,4% de individuos con niveles de deficiencia (≤ 20 ng/mL). La presencia de hiperparatiroidismo secundario, definido en este estudio como una PTH ≥ 48 pg/mL y niveles de calcio normal o bajo, se presenta en un 39,7% de los sujetos⁽²²⁾.

De igual forma, Head y colaboradores analizan los niveles de 25OHD en 124 profesionales de Anestesia, incluyendo anestesiólogos, becados y personal técnico de los hospitales de la Universidad de Wisconsin. Como resultado, un 25% de los participantes tuvo niveles deficientes (< 20 ng/

ml) y un 61,3% niveles insuficientes (< 30 ng/ml). Se encuentra un déficit severo en un 6% de los participantes (< 12 ng/ml)⁽²³⁾. En Chile no existen estudios que evalúen la prevalencia de déficit de la vitamina D en personal médico.

VARIABILIDAD DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los datos revisados no permiten evaluar con exactitud la prevalencia de déficit de vitamina D por regiones debido a la falta de valores representativos de la población y a la escasez de estudios científicos disponibles en cada país con bajo número muestral. La mayoría de estos estudios evalúan la asociación entre el déficit de vitamina D y la salud mineral ósea en población seleccionada de niños, adolescentes, adultos, mujeres postmenopáusicas, y ancianos, reportando una elevada prevalencia en los diferentes grupos étnicos. Los resultados de los estudios epidemiológicos muestran un rango amplio de prevalencia de déficit de vitamina D.

Existen varios factores que pueden explicar esta variabilidad y afectan una adecuada comparación entre los estudios. Entre estos se encuentran: edad, sexo, índice de masa corporal, estacionalidad, grado de exposición al sol (latitud, estimación de exposición al sol, uso de bloqueadores para prevención de cáncer a la piel, pigmentación de la piel), diferencias entre las técnicas de laboratorio usadas para determinar niveles de vitamina D, falta de consenso en el umbral para definir déficit de vitamina D, uso de suplementos e ingesta dietaria de vitamina D.

Es importante enfatizar que la mayoría de los estudios se realizaron en población anciana, ya que existe un decremento en la absorción de vitamina D y cambios funcionales de la piel con una disminución del 50% de la concentración de 7-dehidrocolesterol (precursor de la síntesis de vitamina D) cutánea en mayores de 80 años en comparación a jóvenes de 20 años⁽¹⁰⁾.

La síntesis inducida por exposición a la luz solar es la mayor fuente de vitamina D y escasos alimentos no fortificados, contienen vitamina D-2 o D-3.

La exposición cutánea a la luz solar para una síntesis adecuada de vitamina D se produce en las estaciones de primavera y verano entre 10 AM y 15 PM horas. Se sugiere que sería suficiente exponer la cara, brazos, espalda o piernas al sol durante 10 a 15 minutos 3 veces a la semana sin bloqueador solar. Al generar un eritema cutáneo mínimo 24 horas posterior a la exposición, un adulto puede sintetizar entre 10,000 y 25,000 UI de vitamina D⁽⁵⁾.

Una variedad de factores puede reducir la producción cutánea de vitamina D. Se ha descrito menor síntesis cutánea en población proveniente de zonas ubicadas por sobre o bajo latitud 33°. Por otra parte, el uso de bloqueadores solares por sobre factor 30 disminuiría la síntesis de vitamina D en un 95%. Una mayor pigmentación de la piel requiere de al menos de 3 a 5 veces mayor exposición solar para sintetizar vitamina D que población menos pigmentada^(5,24).

En relación a la determinación de niveles de vitamina D, la 25OHD provee la mejor aproximación del estatus de sus depósitos, dada su concentración más elevada en plasma y estabilidad con una vida media de 2 a 3 semanas. La medición de 1,25-dihidroxi-vitamina D no provee una estimación útil debido a que el déficit de vitamina D eleva los niveles de PTH, lo que secundariamente aumenta la actividad de la enzima 1 alfa-hidroxilasa y promueve la conversión renal de 25OHD a 1,25-dihidroxi-vitamina D, normalizando sus niveles⁽²⁴⁾.

Actualmente, en ausencia de estudios randomizados que documenten beneficios óseos y/o musculares en diferentes poblaciones, se recomienda la medición de 25OHD en los grupos reconocidos de alto riesgo de déficit de vitamina D, y no una pesquisa universal como, por ejemplo: ancianos, institucionalizados, embarazadas, síndromes de

malabsorción o patologías que disminuyan su síntesis endógena (disminución de la 25 hidroxilación hepática o 1 hidroxilación renal) o aumenten su catabolismo hepático, portadores de osteoporosis o de resistencia periférica a vitamina D⁽²⁴⁾.

Hay varias técnicas disponibles para su medición y los resultados pueden variar entre ellas, entre las versiones disponibles en el comercio de la misma técnica y entre los laboratorios (coeficiente de variabilidad entre laboratorios). La mayoría de los estudios determinan 25OHD total por radioinmunoanálisis (RIA), aprobado en 1993 por la FDA y se ha reportado coeficiente de variabilidad intra e interensayo menores a 8 y 12 % respectivamente, indicando que es una técnica efectiva para determinar el estatus de vitamina D. Sin embargo, el método *gold standard* para su medición es la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas que tiene la ventaja de separar y cuantificar con exactitud vitamina D-2 y D-3, pero requiere a la vez de personal entrenado y equipos de alto costo⁽²⁵⁾.

Por lo tanto, es importante obtener datos válidos y representativos de cada país para clarificar la verdadera magnitud del déficit de vitamina D.

CONCLUSIONES

El déficit de vitamina D parece ser un problema mundial en diferentes etapas de la vida, no sólo en los grupos de riesgo, por lo tanto, los estudios deben incluir diferentes poblaciones y estados fisiológicos. Además, las comparaciones entre los países adquieren validez al utilizar un laboratorio central estandarizado para su medición⁽¹⁸⁾.

Es necesario un consenso del mejor umbral para determinar el estatus de vitamina D basados en las implicancias biológicas (óseas y extra óseas) de su déficit en los diferentes grupos, incluyendo su relación con la ingesta dietaria y los hábitos de exposición a luz ultravioleta.

REFERENCIAS

1. Dietary supplement fact sheet: Vitamin D. Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health. [Updated 2011 Jul 07, Accessed 2013 Jan 31]. Available from: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-QuickFacts/>
2. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1108-10.
3. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. In *UpToDate*, Basow, DS (Ed), UpToDate, MA, 2013. [Updated 2012 Jun 27, Accessed 2013 Jan 31]. Available from: www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d
4. Trincado M. Hipovitaminosis D. *Rev. Med Clin Condes* 2013;24:813-17.
5. 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.
6. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and cancer. *Frontiers in Endocrinology* 2012;3:1-13.
7. Sun Q, Shi L, Rimm EB, Giovannucci EL, Hu FB, Manson JE *et al.* Vitamin D intake and risk of cardiovascular disease in US men and women. *Am J Clin Nutr* 2011;94:534-42.
8. Chagas CE, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on Vitamin D, Inflammation and Type 2 Diabetes. *Nutrients* 2012;4:52-67.
9. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
10. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl D *et al.* A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2013;9:1-23.
11. Olivares S, Zacarías I. Informe final “Estudio para revisión y actualización de las guías alimentarias para la población chilena”. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Publicado el 16 de mayo de 2013.
12. Morales-Torres J. Vitamin D deficiency across Latin America. *Osteoporos Int* 2012;23(Suppl 4):S464-6.
13. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E *et al.* High prevalence of Vitamin D Insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:337-42.
14. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G *et al.* The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-54.
15. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Maeda SS *et al.* Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of Sao Paulo, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:437-42.
16. González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez CG, Arteaga E. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 2007;14:455-61.
17. Rodríguez J, Valdivia G, Trincado P. Vertebral fractures, osteoporosis and vitamin D levels in Chilean postmenopausal women. *Rev Med Chil* 2007;135:31-6.
18. Brito A, Cori H, Olivares M, Mujica M, Cediell G, López de Romaña D. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: A problem

- of unknown magnitude. Food and Nutrition Bulletin 2013;34:52-64.
19. Van Schoor N, Lips P. Worldwide vitamin D status. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:671-80.
 20. Le Roy C, Reyes M, González J, Pérez-Bravo F, Castillo-Durán C. Vitamin D nutrition in Chilean pre-school children living in extreme latitudes. Rev Med Chil 2013;141:435-41.
 21. Growdon AS, Camargo CA, Clark S, Hannon M, Mansbach JM. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Among Boston Trainee Doctors in Winter. Nutrients 2012;4:197-207.
 22. Premaor MO, Paludo P, Manica D, Paludo AP, Rossatto ER, Scalco R *et al.* Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil. J Endocrinol Invest 2008;31:991-5.
 23. Head DE, Coursin DB, Springman SR, Seaman L, Andrei AC, Krueger DC *et al.* Inadequate Vitamin D Status in Anesthesia Caregivers at the End of Winter. ASA Annual Meeting October 15, 2011.
 24. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. Rheum Dis Clin North Am 2012;38:45-59.
 25. Hollis B. 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.

CORRESPONDENCIA

Dra. Marcela Barberán Manríquez
Servicio de Anestesiología y Reanimación
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 9448 7960
E-mail: marclaes2001@gmail.com

