



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Efectividad del cribado universal de hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D

Effectiveness of universal screening for secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency

Autor:

Pablo Bajén Pellejero

Directora:

Dra. María Luisa Bernal Ruiz

Codirectora:

Dra. Marta Fabre Estremera

Universidad de Zaragoza, Facultad de Medicina

Curso académico 2022 – 2023

Índice

Índice de abreviaturas	I
Resumen	II
Abstract	III
1. Introducción	1
1.1. Fisiología de la vitamina D	1
1.2. Valores de referencia de la vitamina D	4
1.2.1. 25(OH)D como marcador plasmático de la vitamina D	4
1.2.2. Cálculo de los valores de referencia para la vitamina D	5
1.2.3. Determinación de los valores de referencia para la vitamina D según la bibliografía existente	6
1.2.4. Estudio de los valores de referencia de la población zaragozana del Sector Sanitario III perteneciente al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	11
1.2.5. Demanda de cuantificación de la vitamina D	13
1.3. Hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D	15
2. Hipótesis y objetivos	18
2.1. Hipótesis de trabajo	18
2.2. Objetivos del estudio	18
3. Material y métodos	19
3.1. Diseño del estudio	19
3.2. Variables analizadas	20
3.3. Análisis de los datos	21
3.4. Consideraciones éticas	21

4. Resultados	23
4.1. Estudio del cribado universal de hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D	23
4.1.1. Costes derivados del estudio	26
4.2. Estudio de la modulación de la demanda de cuantificaciones de 25(OH)D	26
5. Discusión	29
5.1. ¿Existe realmente un déficit de vitamina D?	29
5.2. Cribado de hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D	30
5.3. Reglas de modulación de la demanda de determinaciones de 25(OH)D	32
5.4. Limitaciones del estudio y futuras direcciones	32
6. Conclusiones	34
7. Bibliografía	35
ANEXOS	41
Anexo I. Dictamen favorable por parte del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón	41
Anexo II. Acuerdo de confidencialidad y de finalidad de uso en estudios de investigación del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.....	42

Índice de Abreviaturas.

VD: Vitamina D.

UVB: Radiación Ultravioleta B.

DBP: Proteína de Unión a la Vitamina D.

25(OH)D: 25-hidroxicolecalciferol.

CYP2R1: 25-hidroxilasa.

1,25(OH)₂D: Calcitriol o 1,25-dihidroxicolecalciferol.

CYP27B1: 1 α -hidroxilasa.

PTH: Hormona Paratiroidea.

FGF23: Factor de Crecimiento Fibroblástico 23.

VDR: Receptor Nuclear de Vitamina D.

RXR: Receptor de Ácido Retinoico.

RANK: Receptor Activador del Factor Nuclear κ B.

VR: Valores de Referencia.

ELISA: Enzyme – Linked ImmunoSorbent Assay.

IFCC: Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio.

CLSI: Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio.

IOM: Instituto de Medicina.

DRI: Ingesta Dietética de Referencia.

EAR: Requerimiento Promedio Estimado.

RDA: Ingesta Diaria Recomendada.

UI: Unidades Internacionales.

IOF: Fundación Internacional de Osteoporosis.

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation.

SEIOMM: Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral.

HCULB: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

HPTs: Hiperparatiroidismo secundario.

CaSR: Receptor de Detección del Calcio.

FGFR1: Receptor 1 del Factor de Crecimiento de Fibroblastos.

TFG: Trabajo Fin de Grado.

MAP: Médico de Atención Primaria.

HCE: Historia Clínica Electrónica.

VRC: Valor de Referencia del Cambio o Delta – Check.

NHC: Número de Historia Clínica.

CEICA: Comité Ético de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón.

CIOMS: Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ACIS: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud.

EFLM: Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio.

Resumen.

Introducción: La vitamina D desempeña un papel fundamental en la homeostasis fosfocálcica. Tras su síntesis en la piel por acción directa de la radiación solar, se metaboliza en el hígado y en los riñones, convirtiéndose en su forma activa, el calcitriol. A nivel mundial, se ha observado una alta prevalencia del déficit de vitamina D, así como un aumento en la demanda de su cuantificación. La concentración sérica de 25-hidroxicolecalciferol es el indicador más empleado del nivel de vitamina D en el organismo. El establecimiento de valores de referencia para la vitamina D es un tema en debate y se han propuesto diferentes rangos según la concentración óptima de 25-hidroxicolecalciferol. El hiperparatiroidismo secundario se produce debido a la hipersecreción de la paratohormona como respuesta a niveles bajos de calcio, fósforo y/o vitamina D, por lo que su prevención y control son esenciales para manejar esta patología.

Objetivos: Evaluar la efectividad del cribado universal de hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D mediante la ampliación analítica de calcio, fosfato y paratohormona. Evaluar la modulación de la demanda de vitamina D en el Hospital Lozano Blesa.

Material y métodos: Se han realizado dos estudios. Uno para evaluar la implantación y eficacia del cribado universal de hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D y otro para evaluar la modulación de la demanda de determinaciones de 25-hidroxicolecalciferol.

Resultados: Se incluyeron 13498 peticiones de 25-hidroxicolecalciferol con déficit de vitamina D, de las cuales 145 presentaban niveles elevados de paratohormona. La aplicación de las reglas de modulación de la demanda de 25-hidroxicolecalciferol supuso un ahorro de 39869,01€.

Discusión: El incremento en las determinaciones de vitamina D se debe a la controversia para establecer valores de referencia en la población general. Cada laboratorio debería establecer sus propios valores de referencia para la población a la que atiende. El cribado universal de hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D no resulta *costo-efectivo*, pero la medición de marcadores del metabolismo óseo es fundamental para detectar este tipo de complicaciones. La implantación de reglas para gestionar las solicitudes de cuantificación de 25-hidroxicolecalciferol genera ahorros significativos para el laboratorio clínico.

Palabras clave: Vitamina D; Valores de referencia; 25(OH)D; Déficit de vitamina D; Hiperparatiroidismo secundario; *Costo – efectividad*; Modulación de la demanda.

Abstract.

Introduction: Vitamin D plays a fundamental role in phosphocalcic homeostasis. After synthesis in the skin through direct action of solar radiation, it is metabolized in the liver and kidneys, converting into its active form, calcitriol. Worldwide, a high prevalence of vitamin D deficiency has been observed, as well as an increase in the demand for its quantification. The serum concentration of 25-hydroxycholecalciferol is the most widely used indicator of vitamin D levels in the body. The establishment of reference values for vitamin D is a debated topic, and different ranges have been proposed based on the optimal concentration of 25-hydroxycholecalciferol. Secondary hyperparathyroidism occurs due to the hypersecretion of parathyroid hormone in response to low levels of calcium, phosphorus, and/or vitamin D, making prevention and control essential in managing this pathology.

Objectives: Evaluate the effectiveness of universal screening for secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency through expanded analysis of calcium, phosphate, and parathyroid hormone. Assess the modulation of vitamin D demand at Lozano Blesa Hospital.

Materials and methods: Two studies were conducted. One to evaluate the implementation and effectiveness of universal screening for secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency, and another to evaluate the modulation of the demand for 25-hydroxycholecalciferol determinations.

Results: A total of 13498 requests for 25-hydroxycholecalciferol with vitamin D deficiency were included, of which 145 presented elevated levels of parathyroid hormone. The application of modulation rules for 25-hydroxycholecalciferol demand resulted in savings of 39869,01€.

Discussion: The increase in vitamin D determinations is due to the controversy surrounding the establishment of reference values in the general population. Each laboratory should establish its own reference values for the population it serves. Universal screening for secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency is not *cost-effective*, but measuring markers of bone metabolism is crucial in detecting such complications. The implementation of rules to manage requests for quantification of 25-hydroxycholecalciferol generates significant savings for the clinical laboratory.

Keywords: Vitamin D; Reference values; 25(OH)D; Vitamin D deficiency; Secondary hyperparathyroidism; *Cost – effectiveness*; Demand modulation.

1. Introducción.

El término vitamina D (VD) fue acuñado por McCollum et al. en 1922¹ para sugerir la existencia de una vitamina que estaría involucrada en la regulación del depósito de calcio en el organismo. En las últimas décadas se ha generado un interés creciente por la VD debido a su posible relación en numerosas patologías de diferente naturaleza como son el raquitismo, la osteomalacia, la esclerosis múltiple, la diabetes o enfermedades cardiovasculares^{2,3}.

En este sentido, se ha señalado una elevada prevalencia de hipovitaminosis a nivel mundial no solo en países con una exposición solar reducida⁴⁻⁸, sino también en latitudes con una mayor exposición como la Cuenca del Mediterráneo⁹, lo que ha provocado una ingente demanda de determinaciones de VD en los laboratorios clínicos. Al mismo tiempo, a pesar del aumento exponencial del número de determinaciones, existe cierta controversia a la hora de establecer los valores de referencia para la VD.

1.1. Fisiología de la vitamina D.

La VD (Figura 1), también conocida como calciferol, está esencialmente representada por dos compuestos liposolubles: vitamina D₂ (ergocalciferol) y vitamina D₃ (colecalciferol)^{4,7,10,11}.

Durante la exposición a la radiación solar, el 7-dehidrocolesterol contenido en la dermis y epidermis de la piel se convierte en previtamina D₃, la cual se transforma inmediatamente en vitamina D₃ por un mecanismo termodependiente.

La principal fuente de VD, en sus dos formas esenciales, es la exposición a la radiación ultravioleta B (UVB) procedente del Sol¹². Sin embargo, también existen otras fuentes naturales de VD a través de la ingesta de una serie de alimentos, como el aceite de hígado de bacalao, pescados azules como las sardinas, el atún o el salmón, la yema de huevo, champiñones o el hígado de algunas carnes, aunque todos ellos suponen una fuente muy reducida de VD¹¹. En consecuencia, los alimentos enriquecidos con ergocalciferol o colecalciferol suponen una fuente alternativa viable y ampliamente practicada en algunas regiones^{9,10}.

La vitamina D₂ y D₃ procedente de la dieta, se incorpora a los quilomicrones y es transportada a través del sistema linfático hasta la circulación sanguínea. Por otro lado,

tanto la VD sintetizada a través de la piel como la ingerida por la dieta, puede ser almacenada para su posterior uso en el tejido adiposo^{4,10}.

Una vez que la VD llega a la circulación, esta es transportada mediante la proteína de unión a la VD (DBP) y viaja hasta el hígado para sufrir su primera hidroxilación, convirtiéndose en el metabolito 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D) por acción del enzima 25-hidroxilasa (CYP2R1)¹³. La 25(OH)D se trata de un metabolito inactivo, por lo que vuelve a la circulación sanguínea para ser transportado nuevamente por la DBP hasta su próxima estación, los riñones. Este metabolito unido a la DBP es la forma circulante principal de la VD y, por ello, es el más empleado para medir el estado y nivel de VD de un individuo en la clínica diaria^{4,10}. Sin embargo, otros autores consideran que, si bien el 90% de la 25(OH)D viaja unida a la proteína transportadora, es el restante 10% que no lo hace el que podría tener una medida verdaderamente real del estado de VD en el organismo^{7,14-16}.

Una vez alcanzados los riñones, se lleva a cabo la segunda hidroxilación y síntesis del metabolito activo de la VD, el 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂D), también denominado calcitriol. Este proceso es llevado a cabo por la 1 α -hidroxilasa (CYP27B1)¹⁷ y está estrechamente regulado por los niveles de calcio y fosfato en sangre a través de la hormona paratiroides (PTH) y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23)¹⁰. De esta manera, se constituyen los principios fisiológicos básicos del sistema endocrino de la VD, el cual ejerce un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis de calcio y fósforo en el organismo.

La 1,25(OH)₂D regresa una vez más a la circulación y viaja unida a la DBP hasta las células diana, las cuales absorben el metabolito activo y se une al receptor nuclear de VD (VDR), formando el complejo 1,25(OH)₂D-VDR. Dicho complejo heterodimeriza con el receptor de ácido retinoico (RXR) y actúa como un factor de transcripción al unirse a secuencias promotoras de los genes diana que se pretende codificar. La presencia de CYP27B1 y VDR en la mayoría de los tejidos del cuerpo, son las que ponen de manifiesto la posible implicación de la VD en numerosas patologías^{7,11}.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, la función principal de la VD es la elevación de los niveles plasmáticos de calcio y fosfato necesarios para la mineralización de los huesos^{18,19}, manteniendo así su homeostasis¹¹. Para poder llevar a cabo dicha función, es esencial que la VD se convierta en su forma activa (calcitriol o 1,25(OH)₂D) y, debido a

su síntesis y papel endocrino, en la actualidad, la mayoría de los autores consideran a la vitamina como una hormona^{7,10,20,21}.

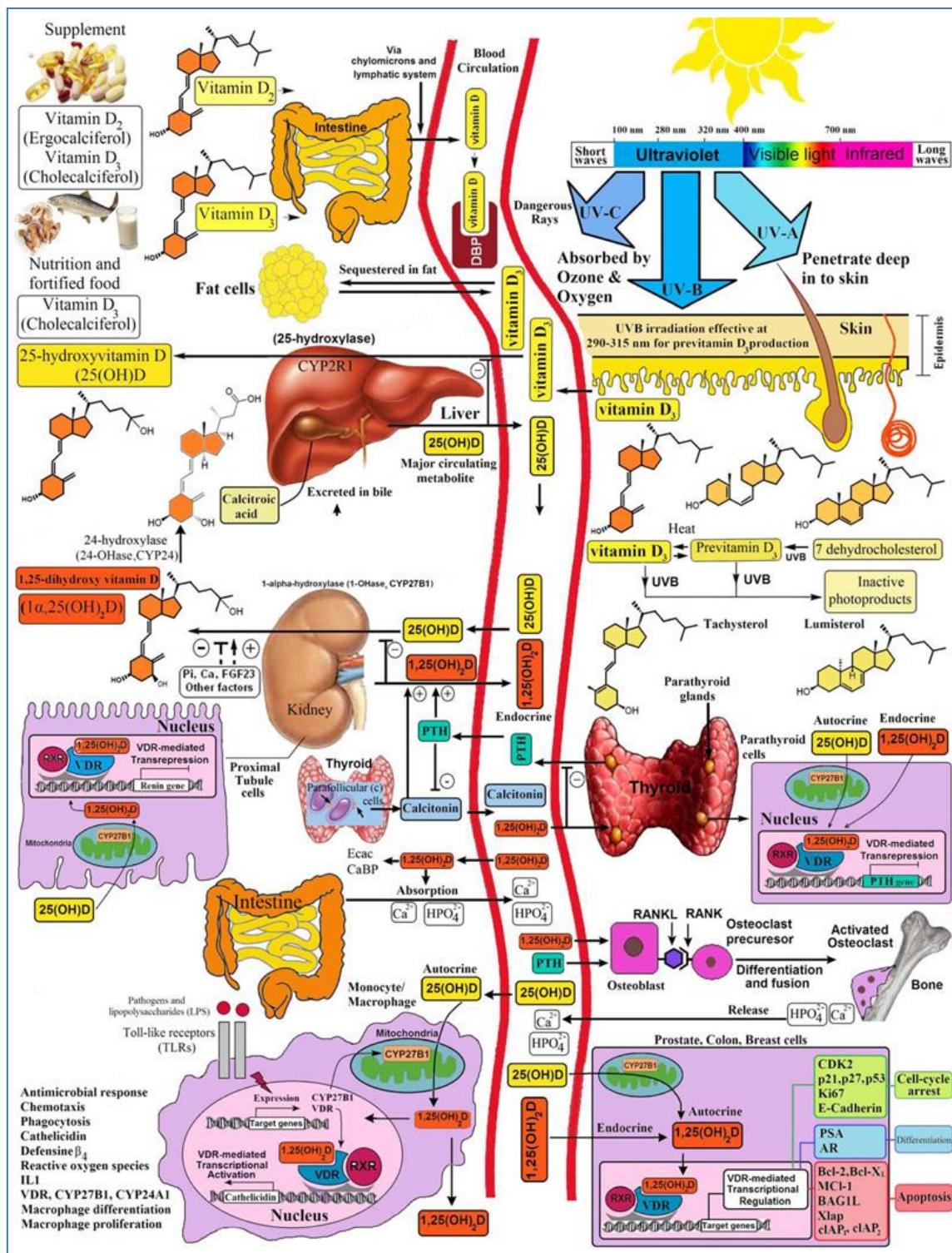


Figura 1. Representación esquemática de la síntesis y metabolismo de la vitamina D para funciones esqueléticas y no esqueléticas. Imagen tomada de Hosseini-nezhad y Holick, 2013²².

De esta manera, el calcitriol eleva los niveles plasmáticos de calcio a su rango adecuado mediante tres mecanismos diferentes. Mediante el primer mecanismo, el calcitriol estimula la absorción intestinal de calcio, especialmente en el duodeno y en el yeyuno, y, de forma indirecta, la absorción de fosfato. A través del segundo mecanismo, el cual requiere de la colaboración de la PTH²², el calcitriol induce la formación y la activación de osteoclastos, cuya función es movilizar el calcio óseo a la circulación para su posterior uso. Esta acción del calcitriol se activa por medio de la secreción del receptor activador del factor nuclear κ B (RANK), el cual es el responsable de la osteoclastogénesis y la resorción ósea²⁴. Finalmente, mediante el tercer mecanismo, el calcitriol junto con la PTH estimula la reabsorción de calcio por el túbulo distal de la nefrona renal, asegurando la retención de calcio por el riñón cuando este sea necesario¹⁰.

En este sentido, a través de dicho sistema endocrino de la VD, el calcio, el fosfato sérico, el FGF23 y otros factores pueden aumentar o disminuir la producción renal de 1,25(OH)₂D, mientras que, por otro lado, el calcitriol regula su propia síntesis y disminuye la síntesis y secreción de PTH mediante un proceso de retroalimentación⁴.

1.2. Valores de referencia de la vitamina D.

Como se ha mencionado en líneas anteriores, pese al creciente estudio de la VD, el establecimiento de los valores de referencia (VR) para un adecuado nivel de la hormona en el organismo es un motivo de debate.

1.2.1. 25(OH)D como marcador plasmático de la vitamina D.

El parámetro más ampliamente utilizado como indicador del estado de suficiencia de VD de un individuo es la concentración sérica de 25(OH)D^{4-6,8,10,20,25-27}, debido a que es el metabolito circulante de mayor concentración gracias a que dispone de una vida media que dura de dos a tres semanas, mientras que otros metabolitos como el 1,25(OH)₂D tan solo disponen de una vida media de horas^{7,11}.

No obstante, existen diversos autores que consideran que la medición total del metabolito 25(OH)D no representa el verdadero estado corporal de la VD^{7,14-16}. De acuerdo con la hipótesis de la hormona libre sostenida por estos autores, el 10% del metabolito que no es transportado por la DBP es el mejor marcador del estado hormonal en el organismo, como consecuencia de que la actividad biológica de una hormona se ve influida por su concentración no ligada a proteínas plasmáticas. Este pequeño porcentaje es transportado

en gran medida unido a la albúmina, debido a su elevada concentración en sangre, mientras que menos del 0,1% de la 25(OH)D total circula en forma libre, no ligada (Figura 2). La suma del 25(OH)D libre y la fracción unida a la albúmina se denomina 25(OH)D biodisponible, ya que la unión a la albúmina es de baja afinidad y permite que el 25(OH)D esté disponible para producir sus efectos biológicos¹⁶.

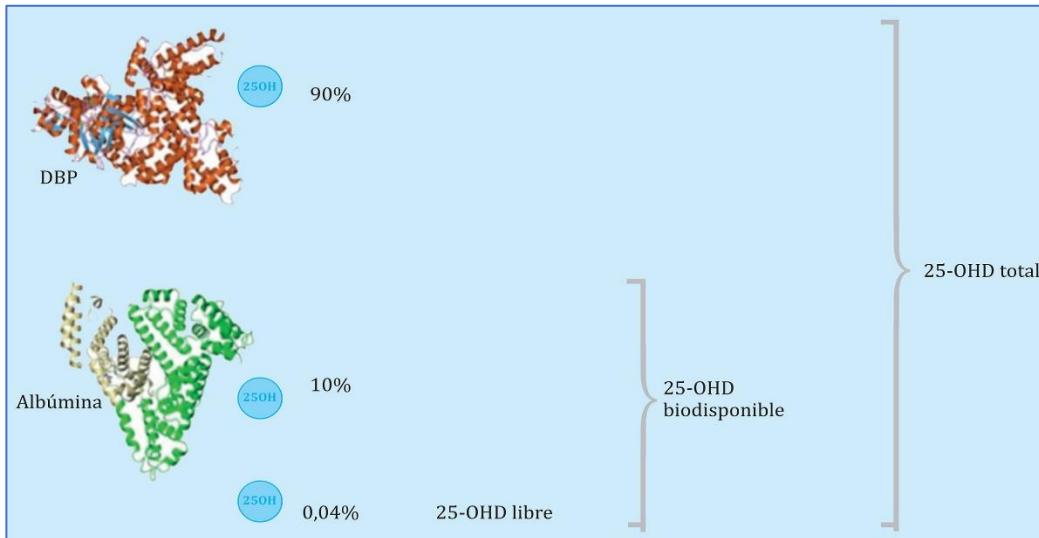


Figura 2. Representación gráfica y esquemática de las formas de transporte circulatorio de la 25(OH)D total. Imagen tomada de *Quesada y Heureux, 2019*¹⁶.

Existen diferentes métodos para poder cuantificar la 25(OH)D no ligada a proteínas: de manera directa, basado en la técnica ELISA¹⁴, e indirecta. Si bien la medición directa puede tener cierto interés como herramienta de cuantificación, parece que no existe una concordancia entre estos dos métodos de análisis¹⁵.

Sin embargo, a pesar de la utilidad y especificidad que poseería el análisis de la 25(OH)D no ligada a proteínas, la medida del 25(OH)D total es el indicador establecido en la práctica clínica actual del estado de VD corporal⁷, considerándose una concentración óptima aquella que es capaz de mantener las concentraciones de PTH, calcio y fosfato dentro de los rangos fisiológicos.

1.2.2. Cálculo de los valores de referencia para la vitamina D.

Un aspecto fundamental a la hora de determinar los VR de un parámetro concreto es el método que se empleará para su cálculo. Si bien existe controversia en la determinación

de los VR para la VD, su método de cálculo no está exento de ella, incrementado más si cabe la fluctuación que rodea a su definición.

El intervalo de referencia se define como aquel que determina los VR para el diagnóstico clínico a partir de pruebas de laboratorio, proporcionados a partir de muestras de una población de referencia sana, utilizando para ello métodos estadísticos directos o indirectos. Sin embargo, el método de cálculo para los intervalos de referencia de la VD se encuentra actualmente en debate.

Por un lado, los métodos de estimación más aceptados son los basados en métodos estadísticos directos y no paramétricos^{28,29}, que consisten en seleccionar una muestra estadísticamente significativa de la población de referencia a la que determinaremos el parámetro a estudio, asignando los percentiles 2,5 y 97,5 de la distribución como los límites del intervalo de referencia. De esta manera, obtendríamos el valor de VD correspondiente al 95% de la población sana, excluyendo los extremos de la población de referencia³⁰.

Por otro lado, en la actualidad, y como consecuencia del gran volumen de datos disponibles en los laboratorios junto con el desarrollo de métodos estadísticos basados en big data, los métodos indirectos están siendo aplicados para la estimación de intervalos de referencia de diversos parámetros clínicos, como es el caso de la VD. Estos métodos se basan en seleccionar los resultados del parámetro a estudio, de acuerdo con unas reglas predeterminadas, de una base de datos en la cual el análisis de los resultados se registra independientemente del estado de salud de las personas³¹, es decir, sin tener en cuenta si existe o no un déficit de VD.

Teniendo en cuenta lo mencionado sobre estas líneas, la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC, por sus siglas en inglés) y el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés) aconsejaron que cada laboratorio estableciera sus propios VR empleando un método validado y una población representativa^{28,29}.

1.2.3. Determinación de los valores de referencia para la vitamina D según la bibliografía existente.

Considerando a la 25(OH)D como el parámetro principal de medición de los niveles plasmáticos de VD, la gran variabilidad existente de rangos de normalidad entre los

diferentes laboratorios y sociedades científicas de referencia hace realmente complejo determinar un valor óptimo para el correcto estatus de VD en el organismo.

En este sentido, el Instituto de Medicina de EE. UU. (IOM, por sus siglas en inglés) propone valores para la población general sana superiores a los 20 ng/mL, considerando como niveles óptimos para mantener las concentraciones de PTH, calcio y fosfato dentro de los rangos fisiológicos al intervalo comprendido entre 20 y 50 ng/mL¹⁰. De esta manera, el déficit de VD podría definirse como valores plasmáticos de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL, incluyendo escalas de mayor a menor severidad dentro de este rango (Tabla 1).

Tabla 1. Valores de referencia para la vitamina D según el Instituto de Medicina de EE. UU. Adaptada de *De la Puente et al., 2020*⁷.

Concentración plasmática de 25(OH)D (ng/mL)	Estado de salud	Estado de VD
< 12	Asociado con deficiencia de vitamina D, lo que provoca raquitismo en bebés y niños y osteomalacia en adultos.	Déficit severo
12 – 20	Generalmente se considera insuficiente para la salud en general en individuos saludables.	Déficit moderado
20 – 50	Generalmente se considera adecuado para la salud ósea y en general en individuos saludables.	Niveles adecuados
> 50	La evidencia emergente vincula posibles efectos adversos a niveles tan altos, especialmente > 60 ng/mL.	Niveles inadecuados/ Toxicidad

Para poder comprender los conceptos de “déficit” o “inadecuado”, es necesario conocer cómo se han definido los VR del IOM y lo que reflejan. El IOM desarrolló estos rangos de estado de VD, denominados Ingesta Dietética de Referencia (DRI, por sus siglas en inglés), para referirse a la variabilidad de las necesidades nutricionales de VD entre personas, siguiendo una distribución poblacional normal. Para poder establecer estos VR, los DRI incluyen, por un lado, el Requerimiento Promedio Estimado (EAR, por sus siglas en inglés) para la VD, que refleja la mediana de la distribución de necesidades más probable para la población, mientras que la Ingesta Diaria Recomendada (RDA, por sus siglas en inglés) refleja el requerimiento estimado para personas en el extremo superior de la distribución¹⁰.

De esta manera, el IOM estableció sus VR en base a los requerimientos nutricionales que cubren las necesidades de la mayoría de la población y, al mismo tiempo, de aquellos que

tienen mayor demanda de VD. El EAR correspondería, por tanto, a la ingesta necesaria para alcanzar las necesidades de VD en el 50% de la población, mientras que el RDA refleja la ingesta necesaria para cubrir las necesidades de VD en el 97,5% de la población.

Sin embargo, el origen esencial de la controversia que existe a la hora de definir los VR para la VD nace de la aplicación incorrecta de los conceptos de EAR y RDA, considerando a este último como el punto de corte para establecer los niveles óptimos de VD³². Mediante este enfoque se clasificaría incorrectamente como “déficit” al 97,5% de la población cuyas necesidades de VD están satisfechas, creando así la apariencia de una pandemia por hipovitaminosis D.

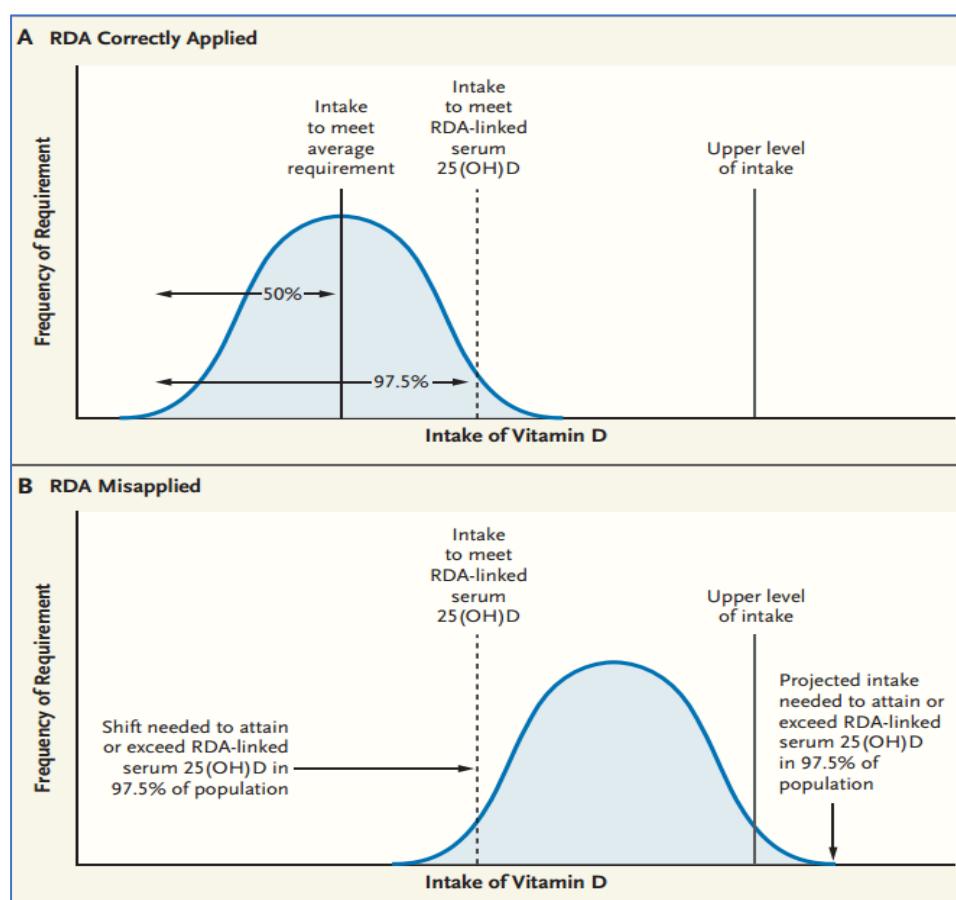


Figura 3. Distribución de las necesidades dietéticas de vitamina D en una población sana (A).

Desplazamiento hacia arriba en la distribución que se requiere para alcanzar la concentración de 25(OH)D en suero vinculada a la RDA en el 97,5% de la población (B). Imagen tomada de *Manson et al., 2016*³².

Siguiendo esta estela, el IOM también establece la dosis de VD recomendada para mantener las concentraciones de PTH, calcio y fosfato dentro de los rangos fisiológicos,

necesarios para conservar la salud ósea. En consecuencia, el EAR se establece en 400 Unidades Internacionales (UI) por día para personas de uno a setenta años y 600 UI por día para personas mayores de setenta años, lo que corresponde a concentraciones de 25(OH)D en suero de 16 ng/mL³², mientras que las RDA son de 600 UI por día para personas de uno a setenta años y de 800 UI por día para personas mayores de setenta años^{6,32}, lo que corresponde a concentraciones de 25(OH)D en suero de 20 ng/mL.

Cabe destacar que tanto el EAR como la RDA suponen una mínima o casi nula exposición al Sol, principal fuente de VD. Por ello, hay que tener en cuenta que los niveles de 25(OH)D en plasma también se ven influidos por el origen étnico, la edad, la ubicación geográfica, la temporada de muestreo y la tecnología empleada para su medición³³.

Por otro lado, estos VR establecidos por el IOM no son aceptados universalmente³⁴. En 2011, la Sociedad de Endocrinología de EE. UU. publicó una guía en la que definía la insuficiencia de VD al intervalo comprendido entre 21 y 29 ng/mL, como rango en el cual se produce un aumento de la absorción de calcio y una disminución de los niveles de PTH hasta un umbral de VD de 30 ng/mL³⁵, previniendo la aparición de enfermedades asociadas¹¹. De esta manera, el déficit de VD podría definirse como valores plasmáticos de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL, mientras que valores por encima de los 30 ng/mL se considerarían óptimos para mantener la homeostasis de calcio y fósforo en el organismo⁴. En la Tabla 2 pueden verse reflejados los VR para la VD propuestos por la Sociedad de Endocrinología de EE. UU.

Tabla 2. Valores de referencia para la vitamina D según la Sociedad de Endocrinología de EE. UU.
Tomada de Estremera MF et al., 2022³⁶.

Concentración plasmática de 25(OH)D (ng/mL)	Estado de vitamina D
< 20	Deficiencia
21 – 29	Insuficiencia
30 – 150	Niveles adecuados
> 150	Niveles inadecuados/ Toxicidad

Otros laboratorios relevantes, como la Clínica Mayo, consideran el rango óptimo de VD plasmática para mantener la homeostasis de calcio y fosfato en el organismo en una población sana al intervalo comprendido entre 25 y 80 ng/mL. En la Tabla 3 se muestran las concentraciones establecidas por los laboratorios de la Clínica Mayo para la 25(OH)D

plasmática, las cuales representan valores de toma de decisiones clínicas que se aplican a personas de todas las edades, más que como unos VR basados en la población.

Tabla 3. Valores de referencia para la vitamina D según los laboratorios de la Clínica Mayo. Tomada de *Kennel et al., 2010*²⁵.

Concentración plasmática de 25(OH)D (ng/mL)	Estado de vitamina D
< 10	Deficiencia severa
10 – 24	Deficiencia leve – moderado
25 – 80	Niveles adecuados
> 80	Possible toxicidad

De esta manera, según la Clínica Mayo, niveles inferiores a 25 ng/mL constituyen un déficit leve – moderado de VD que podrían asociarse a hiperparatiroidismo secundario y/u osteoporosis, mientras que niveles por debajo de 10 ng/mL constituyen un déficit de mayor gravedad que podría asociarse a osteomalacia en los adultos y al raquitismo en la edad pediátrica²⁶.

Otras sociedades científicas internacionales como la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF, por sus siglas en inglés) considera como deseables en toda la población niveles de 25(OH)D en plasma superiores a los 30 ng/mL, especialmente en la población anciana³⁷, mientras que considera como insuficientes niveles comprendidos entre 20 y 30 ng/mL. De esta manera, establece como déficit de VD niveles de 25(OH)D en plasma inferiores a los 20 ng/mL (Tabla 4).

Tabla 4. Valores de referencia para la vitamina D según la Fundación Internacional de Osteoporosis. Tomada de *Gómez de Tejada et al., 2011*³⁸.

Concentración plasmática de 25(OH)D (ng/mL)	Estado de vitamina D
< 20	Deficiencia
20 – 30	Insuficiencia
> 30	Niveles adecuados

En nuestro país, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) no ha establecido sus propios VR para la población española, pero sí que sugiere unos niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/mL para mantener las concentraciones de PTH, calcio y

fosfato dentro de los rangos fisiológicos, mientras que considera como insuficientes niveles comprendidos entre 20 y 10 ng/mL y como déficit de VD valores inferiores a los 10 ng/mL³⁹. Por otro lado, también sugiere una ingesta mínima diaria de 600 a 1000 UI en menores de setenta años, mientras que en mayores de setenta años la ingesta mínima diaria sugerida para conservar la salud ósea es de 800 UI, aunque para conseguir concentraciones adecuadas de 25(OH)D pueden llegar a ascender hasta las 1500 o 2000 UI. Sin embargo, todas las recomendaciones anteriores se expresaron en base al sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia, siendo estas mismas clasificadas como “sugerencias” (nº 2), recomendaciones de carácter débil, y de muy baja evidencia (⊕) o de evidencia baja (⊕⊕)⁴⁰. En la Tabla 5 pueden verse reflejadas las sugerencias de concentración de 25(OH)D sérica, así como de la ingesta diaria de VD con su clasificación basada en el sistema GRADE.

Tabla 5. Sugerencias de los niveles de concentración de 25(OH)D en plasma y de ingesta diaria de vitamina D según la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición basadas en el sistema GRADE.

Sugerencia de concentraciones séricas de 25(OH)D (2⊕)	Sugerencia de ingesta diaria de vitamina D (2⊕⊕)
30 – 50 ng/mL para conseguir los beneficios que aporta la vitamina D	600 UI en personas < 70 años 800 UI en personas > 70 años

Otras sociedades españolas como la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), considera como válidos los valores de 25(OH)D en plasma establecidos por la IOF (Tabla 4)³⁷.

1.2.4. Estudio de los valores de referencia de la población zaragozana del Sector Sanitario III perteneciente al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Teniendo en cuenta lo descrito por la bibliografía, a modo de síntesis, parece comprensible señalar que la mayoría de las sociedades científicas consideran como VR aquellos niveles de concentración de 25(OH)D con los que mantener suprimida la secreción de PTH. Estos valores se encuentran cercanos o superiores a los 30 ng/mL, si bien el nivel máximo deseable es tan controvertido como el déficit en sí.

En este sentido, siguiendo los consejos de la IFCC y el CLSI mencionados anteriormente^{28,29}, y dada la elevada demanda y cuantía de las determinaciones de

25(OH)D realizadas en los laboratorios clínicos, el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) de Zaragoza, España, llevó a cabo un estudio con el objetivo de poder establecer sus VR para la población a la que le daban servicio, el Sector Sanitario Zaragoza III, entre dos temporadas de muestreo, verano e invierno, y entre sexos³⁶.

Para poder definir sus VR, llevaron a cabo mediciones de 25(OH)D en plasma mediante métodos directos e indirectos. A través de los métodos indirectos llevaron a cabo un estudio retrospectivo con una muestra de pacientes mayores de dieciocho años, con niveles normales de PTH (15 – 65 ng/L) y tomando como referencia la primera determinación de 25(OH)D entre el mes de enero de 2017 y el mes de mayo de 2019, ambos incluidos. A través de los métodos directos se realizó un estudio prospectivo con una muestra de pacientes voluntarios entre dieciocho y sesenta y cinco años con concentraciones dentro del intervalo de referencia para PTH, calcio y fósforo en suero durante los meses de agosto de 2019 y febrero de 2020, ambos incluidos³⁶. En la Tabla 6 pueden observarse los resultados obtenidos de este estudio.

Tabla 6. Resultados comparativos entre métodos directos e indirectos, con valores de verano e invierno y sexo, en el estudio realizado por el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Tomada de *Estremera MF et al., 2022*³⁶.

ng/mL	Métodos directos			Métodos indirectos		
	Mediana	p 2,5 (IC)	p 97,5 (IC)	Mediana	p 2,5 (IC)	p 97,5 (IC)
VD	21,35	9,00 (5,7 – 9,5)	41,25 (38,40 – 51,50)	18,50	5,60 (5,36 – 5,80)	57,25 (55,30 – 60,10)
Hombres	20,30			17,61		
Mujeres	23,30			18,90		
VD invierno	17,00	7,42 (3,86 – 8,24)	34,58 (30,60 – 51,40)	15,70	5,34 (5,00 – 5,51)	55,14 (53,10 – 58,10)
Hombres	16,85			14,35		
Mujeres	18,10			16,20		
VD verano	24,40	13,30 (10,00 – 13,60)	44,10 (38,90 – 66,00)	21,00	6,07 (5,75 – 6,74)	59,77 (47,80 – 62,40)
Hombres	22,45			20,70		
Mujeres	27,55			21,20		

En base a estos resultados, los VR estimados por el HCULB para la población del Sector Sanitario Zaragoza III, tanto por métodos directos como indirectos, permiten establecer como niveles óptimos valores de VD más cercanos a los laboratorios de la Clínica Mayo,

niveles plasmáticos de 25(OH)D superiores a los 20 ng/mL³⁶ (Tabla 3). Al mismo tiempo, se pudo observar que no existían diferencias significativas entre sexos, pero sí que existía una diferencia estacional significativa.

Con estos nuevos valores a su disposición, la definición de déficit de VD reduciría el número de pacientes que requieren suplementación y monitorización mediante determinaciones de VD, ofreciendo un nuevo enfoque clínico para pacientes con hipovitaminosis D que se ajustase mejor a esta nueva definición, así como un nuevo marco de reglas con el que poder modular la demanda de cuantificaciones una vez aplicados los nuevos VR³⁶.

1.2.5. Demanda de cuantificación de la vitamina D.

Como se ha ido mencionando a lo largo de estas páginas, la elevada prevalencia de déficit de VD provoca una suplementación y cuantificación de la vitamina acorde con dicha prevalencia. En un metaanálisis de artículos europeos, Hilger et al. describieron la presencia de concentraciones de 25(OH)D inferiores a 30 ng/mL hasta en el 88% de las muestras evaluadas, de las cuales el 37% presentaban valores por debajo de los 20 ng/mL y hasta un 7% tenían valores inferiores a 10 ng/mL⁴¹. A pesar de que existen estudios que demuestran la eficacia de la suplementación con VD a pacientes con osteoporosis o fracturas óseas⁴², no existe suficiente evidencia científica de sus efectos beneficiosos en individuos sanos con niveles fisiológicos de PTH y calcio.

Por otro lado, el cribado poblacional de déficit de VD no está justificado en la población general, encontrándose indicado únicamente en pacientes en riesgo de hipovitaminosis D (menopausia, insuficiencia renal, obesidad, ancianos...) o en pacientes en los que exista un mayor riesgo de hipercalcemia e hipercalciuria (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades hepáticas y renales, bypass gástrico, hiperparatiroidismo primario...)⁴³, delimitando así el número de determinaciones realmente necesarias y adecuando la demanda de las mismas.

En este contexto de elevada prevalencia de déficit de VD, el HCULB no ha sido inmune a la gran cantidad de peticiones de cuantificación de 25(OH)D, llegando a incrementar sus cifras en los últimos años de una forma exponencial, tal y como se muestra en la Figura 4³⁶, con los costes directos e indirectos que ello conlleva.

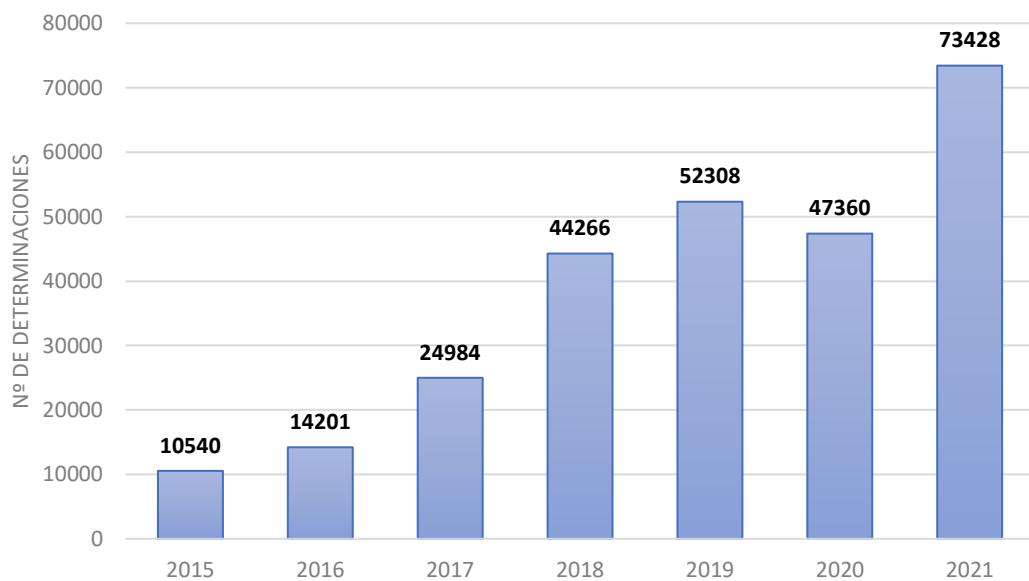


Figura 4. Número de determinaciones vitamina D/año en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa desde el año 2015 al año 2021, ambos incluidos. Adaptada de Estremera MF et al., 2022³⁶.

Llegados a este punto, teniendo en cuenta este escenario de suplementación y cuantificación de 25(OH)D como consecuencia de la elevada prevalencia de hipovitaminosis D, es necesario mencionar los conceptos de *coste* y de *coste – efectividad*. En cuanto al primero de ellos, hace referencia al valor monetario o a los recursos necesarios para producir o adquirir un producto, mientras que el *coste – efectividad* se emplea para evaluar y comparar diferentes opciones o alternativas en función de su relación coste – beneficio.

En este sentido, tras estimar sus propios VR para el Sector Sanitario Zaragoza III³⁶, y en base a las recomendaciones de las guías clínicas^{44,45}, el HCULB estableció en junio de 2022 una serie de reglas para la modulación de la demanda de las determinaciones de VD que llegasen al laboratorio clínico. Las reglas formuladas son:

- Peticiones procedentes de Atención Primaria: rechazar determinaciones de 25(OH)D con valores previos superiores a 10 ng/mL en el último año.
- Peticiones procedentes de Atención Especializada: rechazar determinaciones de 25(OH)D con valores previos superiores a 10 ng/mL en los últimos tres meses.

Con la definición de los VR de VD para el área sanitaria del hospital, junto con estas nuevas pautas de modulación de la demanda de determinaciones sobre la mesa, el HCULB pretende evitar, por un lado, la administración innecesaria de suplementos de

VD y, por otro lado, las nuevas determinaciones innecesarias y la cuantificación de 25(OH)D de seguimiento oportunas, aplicando así el concepto de *coste – efectividad*, lo que supondría un ahorro considerable para el hospital.

1.3. Hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D.

El hiperparatiroidismo secundario (HPTs) es una complicación originada como consecuencia de otra afección (especialmente descrito en insuficiencia renal crónica)⁴⁶, cuya patogenia se inicia con la hipersecreción de PTH como un mecanismo compensatorio metabólico de un déficit de calcio, fósforo y/o VD⁴⁷.

La disminución de los niveles plasmáticos de calcio y/o VD, combinada con el aumento de la concentración extracelular de fosfato, generan un desequilibrio en la homeostasis del metabolismo de calcio y fósforo y, como consecuencia, se produce una proliferación celular de la glándula paratiroidea. De esta manera, en el HPTs estarían implicados, por tanto, la hipersecreción de PTH, la hiperplasia de la glándula paratiroides y, además, una serie de mecanismos genéticos que modularían dicho proceso⁴⁷.

En este sentido, el calcio actúa sobre las células principales de la paratiroides mediante el receptor de detección del calcio (CaSR), mientras que la VD lo hace mediante el VDR. Por otro lado, el FGF23 se une y activa al receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1) de las células principales, cuya función solo es posible si se expresa en conjunto con la proteína transmembrana Klotho, formando el complejo receptor Klotho-FGF (Figura 5)⁴⁸, configurando así los mecanismos genéticos que modulan el proceso y sus factores reguladores.

Como consecuencia de este engranaje, concentraciones reducidas de calcio y/o VD conllevan una disminución en la expresión génica de CaSR y VDR respectivamente, mientras que FGF23 tiende a aumentar. Al mismo tiempo, el aumento de FGF23 en plasma genera una disminución de la expresión de 1 α -hidroxilasa (CYP27B1) renal, exacerbando el déficit de VD y actuando como un promotor adicional de HPTs, tal y como se muestra en la Figura 6⁴⁸.

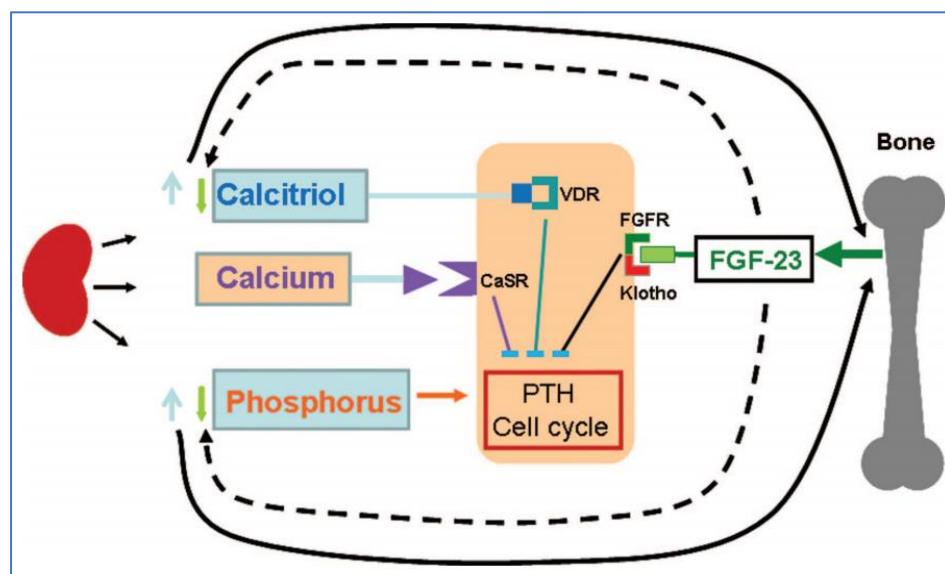


Figura 5. Representación esquemática de la interacción entre los diferentes factores reguladores de la secreción de PTH en la homeostasis fosfocalcica. Imagen tomada de Cunningham *et al.*, 2011⁴⁸.

Por lo tanto, cambios de VD, calcio y/o FGF23 a nivel plasmático, generan anomalías en la expresión génica de las células principales de la paratiroides, provocando la hiperplasia de la glándula y su consecuente hipersecreción de PTH, que conducen a un desequilibrio en la homeostasis de calcio y fósforo⁴⁷.

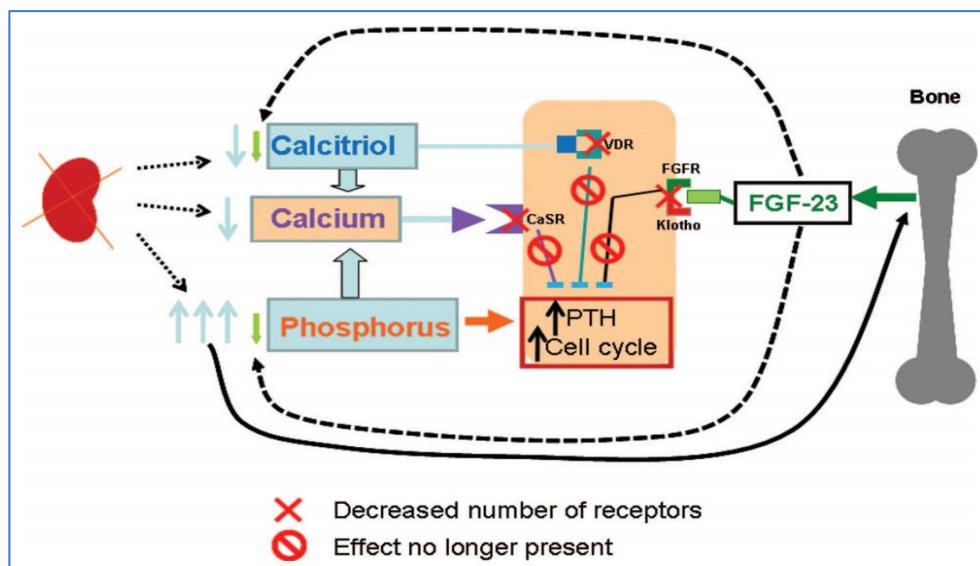


Figura 6. Representación esquemática de la interacción entre los diferentes factores reguladores de la secreción de PTH ante un fallo de la homeostasis fosfocalcica. Imagen tomada de Cunningham *et al.*, 2011⁴⁸.

De esta manera, el déficit de VD, ya sea debido a una reducción a la exposición solar y síntesis a través de la piel, a una reducción en la dieta o como complicación de una

patología asociada, genera un desequilibrio en estos mecanismos reguladores⁴⁹ y, como consecuencia de todo ello, la prevención y el control del déficit de VD ha cobrado una enorme importancia como factor protector del HPTs⁵⁰. Comprender los mecanismos moleculares subyacentes a esta patología resulta fundamental para el desarrollo de estrategias de determinación analítica y terapéuticas más efectivas y específicas en el manejo del HPTs al déficit de VD.

2. Hipótesis y objetivos.

De acuerdo con la información desarrollada previamente, hemos considerado una hipótesis de estudio para la cual nos hemos planteado una serie de objetivos con los que contrastarla.

2.1. Hipótesis de trabajo.

La realización del cribado universal de HPTs al déficit de VD en pacientes con VD menor a 10 ng/mL, mediante la ampliación analítica de calcio, fosfato y PTH, puede proporcionar una mejor precisión del índice beneficio/riesgo en la población a estudio, así como un manejo más eficiente de los recursos con los que cuenta el Sistema Nacional de Salud.

2.2. Objetivos del estudio.

2.2.1. *Objetivo principal.*

El objetivo central de este Trabajo Fin de Grado (TFG) es evaluar la implantación del cribado universal de HPTs al déficit de VD en pacientes con VD menor a 10 ng/mL, mediante la ampliación analítica de calcio, fosfato y PTH.

2.2.2. *Objetivos secundarios.*

- Determinar la efectividad del cribado universal de HPTs al déficit de VD.
- Evaluar la modulación de la demanda de la VD en el HCULB.

3. Material y métodos.

3.1. Diseño del estudio.

Para comprobar la hipótesis y estimar los objetivos planteados, se han llevado a cabo dos estudios consecutivos y complementarios entre sí. En el primero, se ha evaluado la implementación y eficacia del cribado universal de HPTs al déficit de VD a través de un estudio observacional y retrospectivo desde enero de 2020 hasta diciembre de 2022, siguiendo criterios de inclusión y exclusión específicos. En el segundo se ha valorado la modulación de la demanda de análisis de 25(OH)D entre enero de 2021 y marzo de 2023, observando las determinaciones realizadas y rechazadas según las reglas de modulación de la demanda establecidas por el HCULB.

Para estudiar la implantación y efectividad del cribado universal de HPTs al déficit de VD, se ha realizado un estudio observacional de cohortes retrospectivo de las peticiones de concentración de 25(OH)D en el HCULB, perteneciente al Sector Sanitario Zaragoza III, desde enero del año 2020 a diciembre del año 2022, ambos incluidos, y empleando para ello los VR establecidos por el propio HCULB³⁶.

En este estudio se han incluido todos aquellos pacientes a los que se les realizó la determinación analítica de 25(OH)D recogidos en la base de datos del HCULB y que cumplían con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión:
 - Paciente mayor de dieciocho años.
 - Determinaciones analíticas de 25(OH)D solicitadas por parte de la Atención Primaria (Centros de Salud y Consultorios) desde enero del año 2020 hasta diciembre del año 2022, ambos incluidos.
 - Primera determinación analítica de seguimiento del nivel de 25(OH)D en los pacientes a estudio desde enero del año 2020 hasta diciembre del año 2022, ambos incluidos.
 - Pacientes a los que se les haya solicitado una ampliación analítica de calcio, fosfato y PTH desde enero del año 2020 hasta diciembre del año 2022, ambos incluidos.
- Criterios de exclusión:
 - Pacientes menores de dieciocho años.

- Pacientes con analíticas duplicadas desde enero del año 2020 hasta diciembre del año 2022, ambos incluidos.
- Determinaciones analíticas de 25(OH)D iguales o superiores a 10 ng/mL.
- Determinaciones analíticas de calcio superiores a 8.6 mg/dL.
- Determinaciones analíticas de PTH inferiores a 65 ng/L.

En el segundo estudio, para evaluar la modulación de la demanda de las determinaciones, se ha realizado un análisis retrospectivo de las peticiones de cuantificación de 25(OH)D solicitadas al HCULB entre enero de 2021 y marzo de 2023, ambos incluidos, agrupándolas por trimestres y en determinaciones realizadas o rechazadas según las reglas de modulación de la demanda indicadas anteriormente en la *Introducción*.

3.2. Variables analizadas.

- **Variable principal:**
 - Concentración plasmática de 25(OH)D (ng/mL)
- **Variables secundarias:**
 - Edad del paciente en la fecha de la primera determinación analítica de 25(OH)D.
 - Sexo masculino o femenino.
 - Concentración plasmática de calcio (mg/dL) tras la primera determinación analítica de 25(OH)D.
 - Concentración plasmática de PTH (ng/L) tras la primera determinación analítica de 25(OH)D.
 - Ampliación de fosfato tras la primera determinación analítica de 25(OH)D.
 - Registro de episodio de déficit de VD por parte del Médico de Atención Primaria (MAP) en la Historia Clínica Electrónica (HCE) del paciente tras la primera determinación analítica de 25(OH)D.
 - Registro del tratamiento con suplementación oral en pacientes con déficit de VD tras la primera determinación analítica de 25(OH)D.
 - Registro del seguimiento analítico del paciente y fecha de la nueva determinación de 25(OH)D.
 - Delta – Check o Valor de Referencia del Cambio (VRC), definido como la diferencia entre dos resultados consecutivos de la misma prueba que

podría reflejar un cambio en el estado de salud del paciente^{51,52}. Cuando la diferencia entre dos resultados consecutivos de la misma prueba para el mismo individuo es mayor que el VRC calculado, podría indicar un cambio en el estado de salud de este.

3.3. Análisis de los datos.

Para el análisis de los datos de este estudio se ha utilizado la herramienta informática Excel 2022, aprovechando las ventajas de su amplio conjunto de funciones y capacidades de cálculo, mientras que para el análisis estadístico de los datos se ha empleado el software SPSS versión 20.0:

- Las variables han sido descritas utilizando medidas descriptivas como frecuencia, porcentajes, mínimos, máximos, percentiles, medianas y rangos intercuartílicos, múltiplos de la mediana, medias, intervalos de confianza al 95% y desviaciones estándar, según ha sido el caso.
- El análisis de las variables que han tomado valores cuantitativos se ha realizado aplicando el test de la t de Student para muestras independientes o el análisis de varianza, si se cumplía la hipótesis de normalidad. Si no se cumplía, se han utilizado pruebas no paramétricas como la U de Mann – Whitney o el test de Kruskal – Walls.
- El análisis de regresión se ha empleado para estudiar si existía una relación entre las variables cuantitativas y, para conocer la fuerza de la relación, se ha utilizado el coeficiente de correlación.

3.4. Consideraciones éticas.

Una vez obtenida la información y los datos, estos fueron seudonimizados por la Doctora Marta Fabre Estremera, con una numeración creada mediante la multiplicación del Número de Historia Clínica (NHC) y el número de petición del paciente. El resultado no permitía la identificación de manera directa del NHC del paciente, de tal manera que la Doctora Marta Fabre Estremera ha sido la única con acceso a los datos identificativos de los pacientes, mientras que, la Doctora María Luisa Bernal Ruiz y yo mismo (Pablo Bajén Pellejero), hemos tenido acceso únicamente a los datos seudonimizados de los mismos. Debido a que la confidencialidad de los pacientes ha sido protegida, no se ha solicitado consentimiento informado.

Como medidas de seguridad de la información, se ha utilizado un ordenador corporativo del Servicio de Bioquímica Clínica del HCULB para exportar en un Excel encriptado el listado de los pacientes tratados con VD desde el año 2020 al 2022, ambos incluidos. Ese mismo Excel encriptado se ha utilizado para completar los datos del estudio y, posteriormente, se han eliminado todos los datos identificativos de los pacientes.

Los investigadores del estudio se han comprometido a mantener la confidencialidad de los datos personales de los pacientes y a usarlos de forma anónima según reglan las normas de la Universidad de Zaragoza en la realización de un TFG. Se ha firmado un compromiso de datos seudonimizados que se ha presentado al Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) junto con una memoria del proyecto.

El trabajo ha sido aprobado por el CEICA, comunicando el dictamen favorable para la realización de este TFG, a fecha del 22 de marzo del 2023, tal y como queda reflejado en el primer Anexo de este trabajo.

Por otro lado, también se comunicó el dictamen favorable para la realización de este TFG, a fecha del 24 de febrero del 2023, por parte de la dirección del HCULB, tal y como se puede observar en el Anexo final de este trabajo.

Con esto se ha realizado el estudio cumpliendo lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal; el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano; y de acuerdo a las recomendaciones establecidas en las normas de buena práctica clínica de la Declaración de Helsinki y del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS).

4. Resultados.

4.1. Estudio del cribado universal de hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D.

En este estudio se incluyeron un total de 146863 peticiones procedentes de Atención Primaria que incluían la determinación de 25(OH)D entre los meses de enero de 2020 y de diciembre de 2022, ambos incluidos, tras excluir analíticas duplicadas. De estas, 13498 determinaciones (9,19% del total de peticiones estudiadas) contaban con unos valores inferiores a 10 ng/mL, por lo que se ampliaron las determinaciones de calcio, fosfato y PTH. Se detectaron 254 peticiones de calcio con valores iguales o inferiores a 8,6 mg/dL, 145 de los cuales mostraron además unos valores de PTH iguales o superiores a 65 ng/L (Figura 6). Por consiguiente, el 1,07% de las determinaciones con valores de 25(OH)D inferiores a 10 ng/mL fueron sugestivas de HPTs al déficit de VD, las cuales suponen el 0,1% de las peticiones estudiadas.

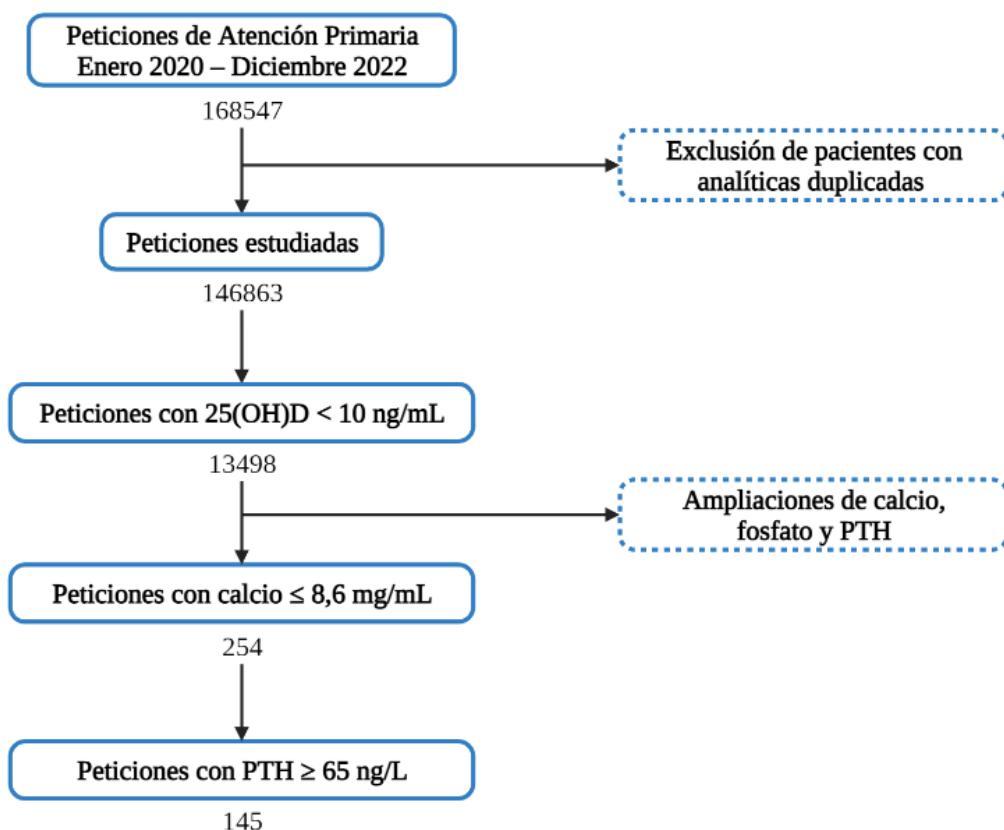


Figura 6. Diagrama de flujo aplicado para realizar el cribado universal de hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D.

A continuación, se estudiaron las edades y el sexo de las determinaciones incluidas en las peticiones estudiadas y se compararon con la muestra final de peticiones con PTH igual o superior a 65 ng/L (Tabla 7). La variable edad fue descrita utilizando la media de cada grupo con su desviación estándar, al tratarse de una variable cuantitativa, mientras que el sexo fue descrito como porcentaje, al considerarse una variable cualitativa.

Tabla 7. Comparación de las edades y el sexo de las 146863 peticiones estudiadas frente a las 145 peticiones con PTH \geq 65 ng/mL.

	Peticiones estudiadas (146863)	Peticiones con PTH \geq 65 ng/L (145)	p
Edad	67,27 \pm 21,17	80,53 \pm 16,80	0,001
Sexo masculino	30%	31,05%	0,51
Sexo femenino	70%	68,95%	0,50

Posteriormente, se revisó la HCE de los 145 pacientes con determinaciones de PTH igual o superior a 65 ng/L. De estos, 100 pacientes recibieron suplementación como tratamiento, pero 18 de los mismos no tenían abierto un episodio de Atención Primaria sobre su déficit de VD, mientras que 82 así lo tenían reflejado en su HCE. De los pacientes que recibieron tratamiento para la hipovitaminosis D y que disponían de episodio de Atención Primaria registrado en la HCE, 69 tuvieron, además, un seguimiento analítico y a 65 de estos se les registró la nueva determinación de VD en la HCE.

Para continuar con un estudio más exhaustivo de la muestra analizada, de los 65 pacientes a los cuales se les había administrado tratamiento de la hipovitaminosis D quedando reflejado en la HCE, y que, siguiendo las recomendaciones de la Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS) sobre monitorización en Atención Primaria, habían recibido seguimiento analítico y registrado su nueva determinación, se seleccionaron aquellos pacientes cuyo seguimiento se había desarrollado a lo largo de un año máximo. De esta manera, 54 de los 65 pacientes recibieron monitorización durante un año como máximo (Tabla 8), un 37,24% de las determinaciones con PTH igual o superior a 65 ng/L.

En el intento de conocer si el tratamiento con suplementación oral tuvo un impacto en los niveles de 25(OH)D de los 54 pacientes seleccionados, se llevó a cabo el cálculo de la Delta Check o VRC^{51,52} para la VD.

Tabla 8. Resultados obtenidos tras aplicar las recomendaciones de la Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud sobre monitorización en Atención Primaria, la diferencia entre la determinación de 25(OH)D actual y la anterior y su comparación con el Valor de Referencia del Cambio para la vitamina D de cada uno de los pacientes.

25(OH)D _{An}	25(OH)D _{Ac}	Diferencia Ac - An	25(OH)D _{An}	25(OH)D _{Ac}	Diferencia Ac - An
9,31	6,23	-3,08	3,70	16,30	12,60
6,03	3,00	-3,03	9,59	22,30	12,71
4,88	3,64	-1,24	3,00	16,40	13,40
7,78	6,60	-1,18	5,44	22,40	16,96
6,87	6,31	-0,56	4,61	22,40	17,79
6,46	7,66	1,20	8,35	26,50	18,15
4,00	5,31	1,31	8,31	26,60	18,29
7,36	9,18	1,82	7,02	25,90	18,88
3,33	5,54	2,21	6,77	26,00	19,23
3,30	5,62	2,32	8,20	31,80	23,60
3,00	5,72	2,72	9,11	33,20	24,09
9,94	12,70	2,76	5,43	29,80	24,37
8,51	11,60	3,09	6,48	31,40	24,92
3,61	6,98	3,37	7,72	32,70	24,98
6,85	10,40	3,55	8,00	33,00	25,00
6,13	9,94	3,81	7,75	34,30	26,55
5,32	9,19	3,87	6,64	37,10	30,46
3,40	7,67	4,27	8,88	40,50	31,62
7,08	11,40	4,32	9,21	41,60	32,39
4,90	10,10	5,20	3,19	41,10	37,91
7,65	13,10	5,45	9,62	58,20	48,58
5,67	11,40	5,73	4,74	54,50	49,76
9,65	17,10	7,45	6,10	58,30	52,20
5,79	16,70	10,91	5,29	61,10	55,81
5,36	16,80	11,44	9,67	15,70	62,35
5,69	17,20	11,51	9,06	78,50	69,44
4,89	17,30	12,41	6,81	81,50	74,69

Para realizar el cálculo de la Delta Check o VRC para la VD, la fórmula empleada fue:

$$\Delta Check = VRC = 2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

Donde Z es 1,96 (si empleamos una confianza del 95%), y CV_A y CV_I para la VD es 1,5 y 4,2, respectivamente, de acuerdo con los datos aportados por la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (EFLM, por sus siglas en inglés)⁵³, dando lugar a una VRC para la VD de 12,36.

Tras aplicar este cálculo, podemos observar que de los 54 pacientes que recibieron monitorización durante un año como máximo, 28 obtuvieron una diferencia superior a VRC (filas en verde de la Tabla 8), lo que podría indicar un cambio en el estado de salud de estos pacientes.

4.1.1. Costes derivados del estudio.

Los costes se pueden clasificar esencialmente en costes directos, que son aquellos que pueden asignarse de una forma inequívoca al objetivo del coste y, de lo contrario, hablaremos de costes indirectos.

En cuanto a los primeros, a lo largo del desarrollo de este estudio, se han producido una serie de costes de laboratorio directos derivados principalmente de la ampliación analítica empleada para el cribado de HPTs al déficit de VD, mediante las determinaciones de fosfato, calcio y PTH, recogidos en la Tabla 9.

Tabla 9. Cálculo del costo de las ampliaciones analíticas de fosfato, calcio y PTH realizadas en aquellos pacientes con $25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ ng/mL}$.

	Determinación		
	Fosfato	Calcio	PTH
Nº de determinaciones		13498	
Coste por determinación	0,035€	0,040€	0,521€
Coste directo total	472,43€	539,92€	7032,46€
Coste total de las determinaciones		8044,81€	

Por otro lado, se deben de tener en cuenta los costes indirectos como son los recursos humanos involucrados en la realización de las cuantificaciones, el coste del equipamiento involucrado en las determinaciones y del equipamiento general, los recursos humanos relacionados con la Atención Primaria que asiste al paciente y anota en la HCE, etc., dando lugar a una serie de gastos que no se reflejan en el cálculo de costes de las ampliaciones analíticas y que, sin embargo, suponen un consumo adicional de recursos a tener en cuenta.

4.2. Estudio de la modulación de la demanda de cuantificaciones de $25(\text{OH})\text{D}$.

Al analizar los datos obtenidos de las peticiones de cuantificación de $25(\text{OH})\text{D}$ solicitadas al HCULB entre enero de 2021 y marzo de 2023, ambos incluidos, se observó que en el

año 2021 el porcentaje de rechazados se mantuvo constante a lo largo de los cuatro trimestres del año (Tabla 10).

Tabla 10. Peticiones de cuantificación de 25(OH)D solicitadas al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, porcentaje de rechazos y ahorro económico generado durante el año 2021.

	Nº peticiones rechazadas	Nº peticiones cuantificadas	Total de peticiones	% peticiones rechazadas	Ahorro económico
Enero – Marzo	830	17703	18533	4,48%	2016,90€
Abril – Junio	930	19387	20317	4,58%	2259,90€
Julio - Sept	743	17344	18087	4,11%	1805,49€
Oct – Dic	679	18994	19673	3,45%	1649,97€

En el año 2022, se evidenció un incremento importante del porcentaje de peticiones rechazadas de 25(OH)D a partir del segundo trimestre, coincidiendo con la aplicación de las nuevas reglas de modulación de la demanda establecidas por el HCULB (Tabla 11).

Tabla 11. Peticiones de cuantificación de 25(OH)D solicitadas al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, porcentaje de rechazos y ahorro económico generado durante el año 2022.

	Nº peticiones rechazadas	Nº peticiones cuantificadas	Total de peticiones	% peticiones rechazadas	Ahorro económico
Enero – Marzo	874	21256	22130	3,95%	2123,82€
Abril – Junio	2551	18316	20867	12,23%	6198,93€
Julio - Sept	4462	13385	17847	25,00%	10842,66€
Oct – Dic	4514	15213	19727	22,88%	10969,02€

Durante el primer trimestre del año 2023 se mantuvo la misma tendencia de peticiones rechazadas, tal y como se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12. Peticiones de cuantificación de 25(OH)D solicitadas al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, porcentaje de rechazos y ahorro económico generado durante el primer trimestre del año 2023.

	Nº peticiones rechazadas	Nº peticiones cuantificadas	Total de peticiones	% peticiones rechazadas	Ahorro económico
Enero – Marzo	4880	17938	22818	21,39%	11858,40€

En la Figura 7 puede observarse de forma gráfica el número de determinaciones de 25(OH)D cuantificadas por el HCULB durante el periodo de estudio junto con el número de peticiones rechazadas en ese mismo periodo, agrupadas por trimestres y años.

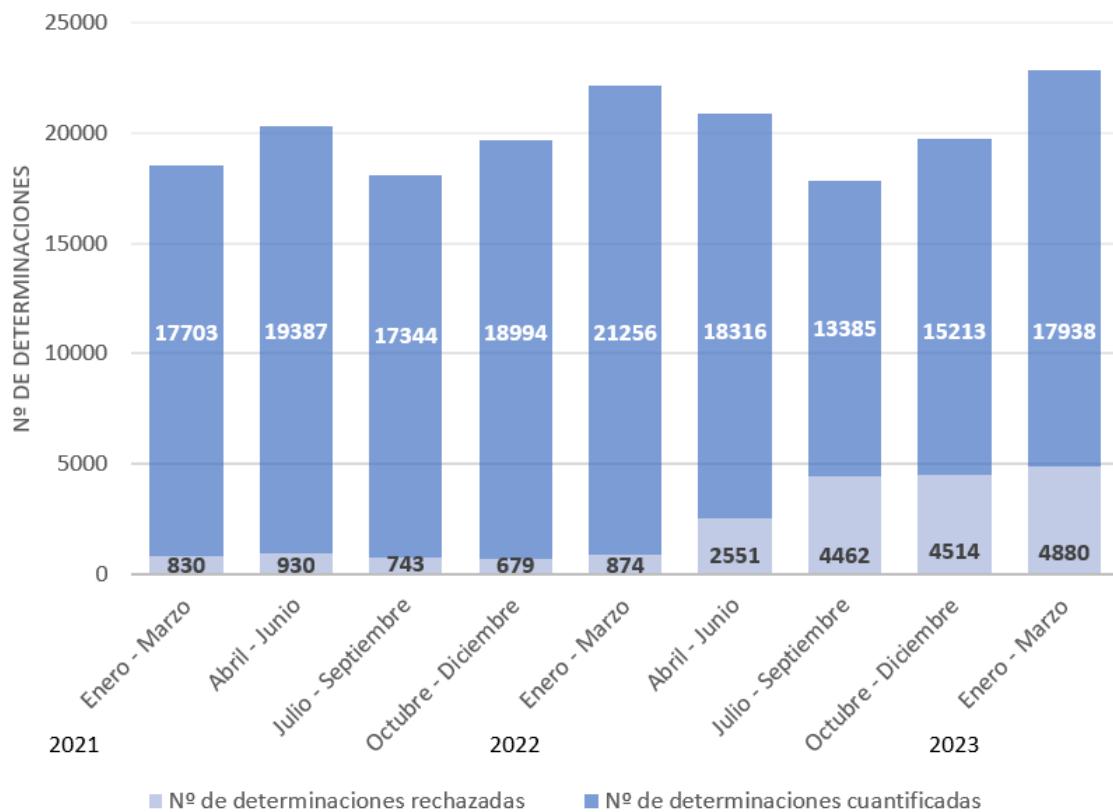


Figura 7. Gráfica comparativa entre el número de determinaciones de 25(OH)D rechazadas y cuantificadas por el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa durante el periodo de estudio.

Puede advertirse el incremento de peticiones rechazadas tras la aplicación de las reglas formuladas por el HCULB a partir del segundo trimestre del año 2022. Teniendo en cuenta el coste de cada determinación de 25(OH)D, el ahorro económico del laboratorio ha sido de 39869,01€ en los últimos cuatro trimestres gracias a las pautas de modulación aplicadas. Al mismo tiempo, cabe mencionar que el número de peticiones rechazadas antes de aplicar las reglas de modulación de la demanda se debieron a situaciones relacionadas con las condiciones de extracción de la muestra, por tratarse de peticiones duplicadas o mal indicadas.

5. Discusión.

5.1. ¿Existe realmente un déficit de vitamina D?

Como se ha ido exponiendo a lo largo de estas páginas, el número de determinaciones de vitamina D (VD) ha experimentado un incremento exponencial a lo largo de los últimos años como consecuencia de alzar al déficit de VD a la categoría de pandemia^{4,32,41}. Este excesivo trabajo de cuantificación, así como su consideración pandémica, tienen su principal origen en la controversia generada a la hora de establecer unos valores de referencia (VR) para la VD sistematizados para toda la población. Sin embargo, las propias circunstancias que rodean a la síntesis corporal de VD dificulta dicha tarea, ya que las condiciones para su producción dependen de elementos como la latitud, la protección dermatológica, la hora de exposición y la longitud de onda de la radiación ultravioleta del Sol^{12,54}, la temporada del año, el puesto de trabajo⁵, etc.

Como consecuencia del aparente déficit de VD que padece la población general, la suplementación oral se ha convertido en la principal herramienta terapéutica para tratar esta condición⁵⁵. Sin embargo, si los VR no mostrasen una realidad objetiva del nivel plasmático de VD óptimo para mantener la homeostasis de calcio y fósforo, una parte de la población tratada estaría expuesta a cantidades superiores a las necesarias, llegando a producir toxicidades⁵⁶.

Como ya se ha mencionado anteriormente, la fuente del conflicto para establecer los VR de la VD gira en torno a los umbrales sugeridos como normales y, concretamente, al punto de corte para definir un déficit de VD. En este contexto, el IOM trató de delimitar la población sana teniendo en cuenta el Requerimiento Promedio Estimado (EAR) como punto de corte y a la Ingesta Diaria Recomendada (RDA) como la ingesta mínima necesaria para cubrir las necesidades nutricionales de VD del 97,5% de la población¹⁰. Lejos de esclarecer el problema, publicaciones posteriores tomaron a la RDA como punto de corte para definir al déficit de VD y, al ser la ingesta necesaria para que la mayoría de la población tenga niveles óptimos de 25(OH)D en plasma, se estableció un punto de corte centrado en el 97,5% de la población³², creando un *statu quo* de hipovitaminosis D.

Por otro lado, a pesar de la ausencia de consenso firme sobre el marcador ideal para la cuantificación plasmática de la VD, la mayoría de las publicaciones y de los autores están de acuerdo en considerar al 25(OH)D total, unido y no unido a proteínas transportadoras,

como el parámetro más accesible y preciso para medir el nivel de VD en sangre, ya que refleja el aporte tanto de la dieta como de la síntesis dérmica⁵⁷.

Debido a las características especiales que involucran a la síntesis de la VD y la dificultad de que unos VR sirvan de parámetro en diferentes localizaciones, una solución adecuada para establecer las concentraciones óptimas de 25(OH)D, con las que mantener las concentraciones de PTH, calcio y fosfato dentro de los rangos fisiológicos, es que cada laboratorio determine sus propios VR para la población específica a la que da servicio^{28,29}. De esta manera, se puede considerar que las condiciones biofísicas por las cuales se produce la VD en el ser humano estarían mejor contempladas, despejando de una forma más precisa el debate en torno a los VR.

El HCULB, consciente del problema para aplicar unos VR adecuados, y en base a las recomendaciones del CLSI e IFCC^{28,29}, estableció sus propios valores según la población a la que da servicio³⁶. Los niveles de VD óptimos para la población del Sector Sanitario Zaragoza III son niveles plasmáticos de 25(OH)D superiores a los 20 ng/mL, similares a los de la Clínica Mayo (Tabla 3)^{25,36}.

5.2. Cribado de hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D.

Una de las complicaciones asociadas al déficit de VD es el hiperparatiroidismo secundario (HPTs). La patogenia del HPTs se inicia con la hipersecreción de PTH como mecanismo compensatorio metabólico del desequilibrio en la homeostasis de calcio y fósforo, como consecuencia de un déficit de VD⁴⁷. Por ello, la medición del calcio, fosfato y PTH tiene un peso específico y determinante en aquellos pacientes con niveles de 25(OH)D inferiores a 10 ng/mL.

En esta investigación se ha llevado a cabo un estudio orientado a comprobar si, a través de la ampliación analítica de calcio, fosfato y PTH en determinaciones de 25(OH)D inferiores a 10 ng/mL, podemos reconocer a aquellos pacientes susceptibles de padecer un HPTs mediante los métodos señalados en páginas anteriores.

De acuerdo con los datos obtenidos en este estudio, tan solo el 1,07% de los pacientes con determinaciones de 25(OH)D inferiores a 10 ng/mL eran susceptibles de desarrollar un HPTs al déficit de VD. Teniendo en cuenta el coste directo de las ampliaciones analíticas de calcio, fosfato y PTH (Tabla 9), un cribado universal no resultaría *costo – efectivo* para un porcentaje tan disminuido de pacientes. No obstante, este resultado pone

de manifiesto que la ampliación analítica de estas determinaciones se puede considerar una herramienta fundamental para el cribado de HPTs al déficit de VD.

Además, como puede observarse en la Tabla 7, la media de edad del grupo de peticiones estudiadas es considerablemente inferior a la del grupo de peticiones con PTH igual o superior a 65 ng/L, lo que puede sugerir que el HPTs al déficit de VD podría estar ligado a un contexto de pluripatología asociado a la edad más que al propio déficit de VD⁵⁸. Por otro lado, el porcentaje de hombres y de mujeres incluidos en el estudio es prácticamente el mismo para ambos grupos, con un porcentaje mayor de mujeres que de hombres en las dos categorías. Estos datos podrían estar explicados por la asociación del déficit de VD con patologías como la osteomalacia, la osteoporosis o la esclerosis múltiple, cuya incidencia es mayor en mujeres que en hombres⁵⁹.

Por otro lado, de acuerdo con los resultados obtenidos al aplicar el parámetro Delta – Check o Valor de Referencia del Cambio (VRC), como índice de cambio en el estado de salud del paciente^{51,52,60}, tan solo 28 de las 145 determinaciones con niveles de PTH iguales o superiores a 65 ng/L han mostrado una diferencia de resultados entre las determinaciones de 25(OH)D superior a este indicador (filas en verde de la Tabla 8), evidenciando un cambio en el estado de salud de los pacientes^{51,52}.

Sin embargo, con los datos de los que disponemos, no podemos determinar que un cambio en el estado de salud de los pacientes implique necesariamente que nos encontramos ante resultados beneficiosos para los mismos. Una diferencia en la cuantificación de los niveles de 25(OH)D, tras la suplementación terapéutica, superior al VRC, nos indica por un lado la concentración de 25(OH)D en sangre pero no la verdaderamente biodisponible para el desempeño de sus acciones y, por otro lado, no advierte de que esa diferencia pueda suponer una hipervitaminosis D.

Aclarar esta cuestión requiere de un seguimiento terapéutico exhaustivo por parte del Médico de Atención Primaria (MAP) y, en cualquier caso, no ha sido objeto de estudio de este TFG.

5.3. Reglas de modulación de la demanda de determinaciones de 25(OH)D.

Como se ha discutido previamente, la consecuencia directa de estimar unos VR u otros, junto con la consideración de la hipovitaminosis D como una pandemia, es la elevada cantidad de peticiones de cuantificación de 25(OH)D que se solicitan a los laboratorios clínicos, incluido el laboratorio del HCULB³⁶.

Para poder gestionar el coste derivado de estas solicitudes, en esta investigación se ha llevado a cabo un estudio orientado a comprobar si, a través de la aplicación de las reglas establecidas por el HCULB basadas en las recomendaciones de las guías clínicas^{44,45}, podemos modular la demanda de determinaciones de 25(OH)D que llegan al Servicio de Bioquímica Clínica del HCULB.

Como puede observarse en las Tablas 11 y 12 y en la Figura 7, se pone de manifiesto que, por un lado, rechazar las peticiones procedentes de Atención Primaria de determinaciones de 25(OH)D con valores previos superiores a 10 ng/mL en el último año y, por otro lado, rechazar las peticiones procedentes de Atención Especializada de determinaciones de 25(OH)D con valores previos superiores a 10 ng/mL en los últimos tres meses, supone un ahorro económico directo considerable.

De esta manera, queda patente que la gestión de las peticiones de cuantificación de 25(OH)D tiene una impronta importante en el gasto directo del laboratorio clínico, manifestando la necesidad de que existan una serie de pautas de modulación de dicha demanda.

5.4. Limitaciones del estudio y futuras direcciones.

Una de las limitaciones de este estudio es el método empleado para calcular los VR. En el intento de seleccionar una muestra estadísticamente representativa de la población objeto de estudio, se han excluido de la misma a los límites inferior y superior del intervalo designado como de referencia, asumiendo así que la población que se encuentra en dichos extremos no es sana o válida para calcular los VR de la VD.

Además, este estudio se ha visto obstaculizado por otra limitación, el acceso a los posibles VR que otros hospitales a nivel nacional hayan establecido o calculado. Esta restricción a la información ha sido francamente importante, ya que no nos ha permitido contrastar los VR establecidos por el HCULB con los de otros sectores sanitarios españoles. Este punto de vista habría sido interesante para poder determinar si los diferentes VR

calculados esbozan un perfil similar en distintas localizaciones dentro de nuestro país, estimando unos VR para la población española y, posteriormente, poder compararlos con valores internacionales.

Otra limitación importante que ha experimentado este estudio ha sido el desconocimiento de los motivos que han llevado al MAP a no continuar con el seguimiento de una gran cantidad de nuestra muestra poblacional, ya que tan solo el 37,24% de los pacientes con niveles de PTH iguales o superiores a 65 ng/L han recibido un seguimiento completo de su evolución clínica y analítica durante un año. A lo largo del estudio, hemos podido observar cómo desde la Atención Primaria se suplementaba con VD a un gran número de pacientes de nuestra muestra para, posteriormente, pedir un seguimiento analítico que no quedaba registrado en la Historia Clínica Electrónica (HCE). De esta manera, se han llevado a cabo determinaciones seriadas de 25(OH)D que, aparentemente, no han sido de utilidad, preguntándonos si realmente ese gasto directo e indirecto es *costo – efectivo*.

Por otro lado, no disponemos de un conocimiento más profundo del verdadero cociente *costo – efectividad* de la monitorización del paciente al cual sí se le ha registrado su seguimiento en la HCE, porque no contamos con los costes indirectos generados.

Futuros estudios deberían ir encaminados a solventar dichas limitaciones para poder disponer de un conocimiento más detallado de los pacientes con HPTs al déficit de VD. Por ejemplo, tomar como referencia un Centro de Salud en el que se monitorizara de forma exhaustiva la suplementación oral con VD del paciente y se recogiese en su HCE, mientras que el HCULB podría monitorizar el seguimiento analítico mediante la ampliación analítica de calcio, fosfato y PTH, aplicando las reglas de modulación de la demanda de determinación de 25(OH)D.

6. Conclusiones.

En base al análisis de los datos obtenidos en nuestros estudios y teniendo como punto de referencia los objetivos planteados para esta investigación, podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. La implantación del cribado universal de hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D, mediante la ampliación de marcadores de metabolismo óseo por parte del laboratorio, no es *costo – efectiva*.
2. La incorporación de reglas de modulación de la demanda de las cuantificaciones de 25-hidroxcolecalciferol que llegan al laboratorio clínico, proporciona un ahorro económico para el Sistema Nacional de Salud sin perjuicio para los pacientes.

7. Bibliografía.

1. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on the experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem.* 1922;53: 293 – 312.
2. Cherniack EP, Levis S, Troen BR. Hypovitaminosis D: a widespread epidemic. *Geriatrics.* 2008 Apr;63(4):24-30.
3. Papandreou D, Hamid ZT. The Role of Vitamin D in Diabetes and Cardiovascular Disease: An Updated Review of the Literature. *Dis Markers.* 2015; 2015:580474.
4. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Jun;18(2):153-165.
5. Sowah D, Fan X, Dennett L, Hagtvedt R, Straube S. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. *BMC Public Health.* 2017 Jun 22;17(1):519.
6. LeFevre ML, LeFevre NM. Vitamin D screening and supplementation in community-dwelling adults: common questions and answers. *Am Fam Physician.* 2018 Feb 15;97(4):254-260.
7. De la Puente Yagüe M, Collado Yurrita L, Ciudad Cabañas MJ, Cuadrado Cenzual MA. Role of vitamin D in athletes and their performance: Current concepts and new trends. *Nutrients.* 2020 Feb 23;12(2):579.
8. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, Martucci G, Pilz S, Malle O. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Nov;74(11):1498-1513.
9. Díaz-Rizzolo DA, Kostov B, Gomis R, Sisó-Almirall A. Paradoxical suboptimal vitamin D levels in a Mediterranean area: a population-based study. *Sci Rep.* 2022 Nov 16;12(1):19645.
10. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB., editors. *Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. 3, Overview of Vitamin D.

11. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019 Jun;60(3):237-244.
12. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S-88S.
13. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxilase. *J Biol Chem.* 2003 Sep 26;278(39):38084-93.
14. Gallagher JC, Sai AJ. Vitamin D insufficiency, deficiency, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2630-3.
15. Peris P, Filella X, Monegal A, Guañabens N, Foj L, Bonet M, Boquet D, Casado E, Cerdá D, Erra A, Gómez-Vaquero C, Martínez S, Montalá N, Pittarch C, Kanterewicz E, Sala M, Suris X, Carrasco JL; LabOscat study group. Concordance between direct and indirect measurements of free 25-OH vitamin D. *Clin Chim Acta.* 2017 Dec; 475:169-171.
16. Quesada Gómez M, Heureux N. Vitamina D libre: una determinación creciente. *Rev Osteoporosis Metab Miner [Internet].* marzo de 2019; 11(1): 30-34.
17. Tanaka Y, DeLuca HF. Stimulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the hypocalcaemic rat. *Biochem J.* 1983 Sep 15;214(3):893-7.
18. Deluca HF. The transformation of a vitamin into a hormone: the vitamin D story. *Harvey lectures.* 1979; 75:333–79.
19. Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical application, *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 3rd. Favus MJ, editor. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996. pp. 74–81.
20. Pfotenhauer KM, Shubrook JH. Vitamin D Deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. *J Am Osteopath Assoc.* 2017 May 1;117(5):301-305.
21. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D deficiency: Consequence or cause of obesity? *Medicina (Kaunas).* 2019 Aug 28;55(9):541.

22. Hosseini-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jul;88(7):720-55.
23. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006;92(1):4–8.
24. Yasuda H, Higashio K, Suda T. Vitamin D and osteoclastogenesis, Vitamin D. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, editors. Vol. 1. San Diego, CA: Elsevier Academic Press; 2005. pp. 665–85.
25. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc*. 2010 Aug;85(8):752-7; quiz 757-8.
26. Cediel G, Pacheco-Acosta J, Castiño-Durán C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr*. 2018 Feb 1;116(1): e75-e81.
27. Mogire RM, Mutua A, Kimita W, Kamau A, Bejon P, Pettifor JM, Adeyemo A, Williams TN, Atkinson SH. Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Jan;8(1): e134-e142.
28. Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1987; 25: 337-342.
29. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline-Third Edition. CLSI Document C28-A3. Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
30. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2011. [consultado 05/05/2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/valores-de-referencia>
31. Alpdemir M, Alpdemir MF. Determination of reference range with the indirect method of the 25-hydroxyvitaminD3 test in the Balıkesir region, Turkey. *Turk J Med Sci*. 2016; 46:1512–7.

32. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D deficiency - Is there really a pandemic? *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1817-1820.
33. Kleerekoper M, Schleicher RL, Eisman J, Bouillon R, Singh RJ, Holick MF. Clinical applications for vitamin D assays: what is known and what is wished for. *Clin Chem.* 2011 Sep;57(9):1227-32.
34. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Manson JE, Mayne ST, Ross AC, Shapses SA, Taylor CL. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1146-52.
35. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30.
36. Estremera MF, Afán JJP, Pelaz DA, Gázquez IM, Pardos MVB, Triguero SL. Valores de referencia de vitamina D ¿Es necesario un cambio?. Poster presentado en: Labclin 2022. 16º Congreso Nacional del Laboratorio Clínico; 2022 Octubre 19 – 21; Málaga.
37. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH, Josse RG, Lips P, Morales – Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;27.
38. Gómez de Tejada Romero M, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez J, Cancelo Hidalgo M, Díaz Curiel M, Mesa Ramos M, Muñoz Torres M, Carpintero Benítez P, Navarro Ceballos C, Valdés y Llorca C, Giner Ruiz V, Blázquez Cabrera J, García Vadillo J, Martínez Rodríguez M, Peña Arrebola A, Palacios Gil-Antuñano S. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral [Internet].* 2011;3(1):53-68.
39. SI I. El déficit de vitamina D [Internet]. Seen.es. [consultado 20/04/2023]. Disponible en: <https://www.seen.es/portal/informacion-sobre-enfermedades/metabolismo-del-hueso/el-deficit-de-vitamina-d>.
40. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, García Martín A, Cortés Berdonces M, Naf Cortés S, Romero

- Muñoz M, Reyes García R, Jódar Gimeno E, Muñoz Torres M. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64:7–14.
41. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, Pierroz DD, Weber P, Hoffmann K. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2013 Aug 9:1-23.
42. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD000227.
43. Holick MF. The D-lemma: To Screen o Not to Screen for 25-Hydroxyvitamin D Concentrations. *Clinical Chemistry.* 2010; 56 (5): 729-731.
44. Abelleira SS, Maceira M del C. Recomendaciones de uso adecuado de pruebas y suplementos de vitamina D en población general. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t de la Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS); 2021.
45. Valero Chávez FJ, Luengo Pérez LM, Cubero Juánez J. Adecuación de las peticiones de los niveles de vitamina D al laboratorio. *Nutr Hosp.* 2016 Sep 20;33(5):581.
46. Kakuta T, Ishida M, Fukagawa M. Critical governance issue of parathyroid hormone assays and its selection in the management of chronic kidney disease mineral and bone disorders. *Ther Apher Dial.* 2018; 22:220–8.
47. Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F. Secondary Hyperparathyroidism: pathogenesis and latest treatment. *Ther Apher Dial.* 2019 Aug;23(4):309-318.
48. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Apr;6(4):913-21.
49. Galuška D, Pácal L, Kaňková K. Pathophysiological Implication of Vitamin D in Diabetic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46(2):152-161
50. Brandenburg V, Ketteler M. Vitamin D and Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Critical Appraisal of the Past, Present, and the Future. *Nutrients.* 2022 Jul 22;14(15):3009.

51. Castro-Castro M, Sánchez-Navarro L. Estimación de los límites de cambio (*deltacheck*) en el laboratorio clínico. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*. 2021;2(3): 424-431.
52. Ricós C, Perich C, Doménech M, Fernández P, Biosca C, Minchinela J, Simón M, Cava F, Álvarez V, Jiménez CV, García Lario JV. Variación biológica. Revisión desde una perspectiva práctica. *Rev lab clín*. 2010;3(4):192–200.
53. EFLM biological variation [Internet]. Biologicalvariation.eu. [consultado 05/05/2023]. Disponible en: <https://biologicalvariation.eu/>
54. Holick MF. Biologic effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared, and vitamin D for health. *Anticancer*. 2016; 36:1345–56.
55. Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, Nomura A, Veiga-Matos J, Silva DDD, Remião F, Saso L, Malá-Ládová K, Malý J, Nováková L, Mladěnka P. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022 Dec;59(8):517-554.
56. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: a review of case reports. *Nutrients*. 2018;10(8):953.
57. Cashman KD. Vitamin D deficiency: defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020 Jan;106(1):14-29.
58. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Mar;62(3):265-81.
59. López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, Pérez-López FR, Mezones-Holguín E, Chedraui P. Vitamin D, menopause, and aging: *quo vadis?* *Climacteric*. 2020 Apr;23(2):123-129.
60. Castro-Castro MJ, Dot Bach D, Candás Estébanez B, Cano Corres R, Fuentes Arderiu X. Estimation of alert and change limits and its application in the plausibility control. *Accred Qual Assur*. 2011; 16:643–7.

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 22/03/2023, Acta Nº 06/2023 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Efectividad del cribado universal de hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D.

Alumno: Pablo Bajén Pellejero

Tutores: María Luisa Bernal Ruiz, Marta Fabre Estremera

Versión protocolo: Versión B – 27/03/2023

Se acepta la recogida de datos retrospectivos sin consentimiento

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos necesarios para el acceso a los datos y el adecuado tratamiento de los datos, en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza
GONZALEZ Firmado digitalmente
HINJOS MARIA por GONZALEZ
- DNI HINJOS MARIA - DNI
03857456B 03857456B
Fecha: 2023.03.30
11:39:50 +02'00'
María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

1041

**ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y DE FINALIDAD DE USO
EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN**

D/ Dña: MARTA FABRE ESTREMERA, con DNI 73019333Z, domiciliado en SAN JUAN BOSCO 15, dependiente de la Institución SALUD, con título de proyecto Efectividad del cribado universal de hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D asume que está sujeto al deber de secreto con respecto a los datos a los que tenga acceso y, por tanto, estará obligado a no reproducir, modificar, hacer pública o divulgar a terceros la información a la que pueda tener conocimiento con motivo de la realización de un proyecto de investigación dentro del Sector Zaragoza III. Sólo podrán divulgarse, en medios y con fines exclusivamente científicos los resultados derivados de los objetivos propios de la investigación, aunque siempre asegurando que no existe posibilidad alguna, bien directa o indirectamente, de identificar personalmente a los pacientes.

El solicitante se reconoce con capacidad para obligarse a cumplir el presente Acuerdo de Confidencialidad y No Divulgación de Información en base a las siguientes **ESTIPULACIONES:**

Primera: El solicitante únicamente podrá utilizar la información para fines ligados a la realización del proyecto de investigación, comprometiéndose a mantener la más estricta confidencialidad de la información, aún después de la conclusión de dicho proyecto.

Segunda: Que, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, el acceso a la Historia Clínica con fines de investigación, obliga a preservar los datos de identificación personal de paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos.

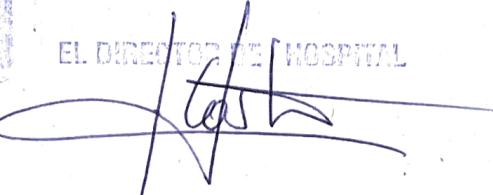
Tercera: En caso de que la información resulte relevada o divulgada por cualquier medio (impreso, gráfico, electrónico, etc.,) por el solicitante, de cualquier forma distinta del objeto de este Acuerdo, ya sea de carácter doloso o por mera negligencia, será responsable de acciones civiles o penales en su contra emprendidas por la autoridad correspondiente.

Cuarta: El solicitante se obliga a devolver la información en cualquier momento en el supuesto que existiere un cese de la relación entre ambas partes por cualquier motivo.

Quinta: El presente Acuerdo entrará en vigor en el momento de la firma por ambas partes, extendiéndose su vigencia de forma indefinida.

En Zaragoza, a 24 de 02 de 20 23

Firma de la Dirección:

EL DIRECTOR DE HOSPITAL
Fdo.: 

Firma del Solicitante:


Fdo.: 