

DÉFICIT DE VITAMINA D EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

PALOMA OCAMPO¹, BIBIANA FABRE², JUAN M. DUARTE¹, DIEGO GONZÁLEZ²,
RICARDO BARCIA¹, CECILIA ARÉVALO¹

¹Departamento de Medicina Interna, ⁶a Cátedra de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, ²Laboratorio de Endocrinología, Departamento de Bioquímica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen El objetivo de este estudio fue investigar la frecuencia del déficit de vitamina D en una población adulta de pacientes internados en una sala de clínica médica. Se evaluaron 60 pacientes internados entre los meses de octubre de 2013 y mayo de 2014. El nivel de 25 OH vitamina D, determinado por electroquimioluminiscencia, se clasificó como suficiente (> 30 ng/ml) (GS), déficit leve a moderado (15 a 30 ng/ml) (DL) y déficit grave (< 15 ng/ml) (DG). La edad media fue de 72.1 ± 19.5 años; 43 eran mujeres y 17 varones. Presentaron valores normales de vitamina D el 5%, DL el 31.6% y DG el 63.3%. El DG se asoció con hipoalbuminemia, comparado contra DL y GS (2.98 g/dl vs. 3.52 g/dl y 4.39 g/dl, respectivamente, p: 0.012) y con menor calcemia (8.35 mg/dl con DG vs. 8.61 mg/dl con DL y 9.8 mg/dl con GS, p: 0.003). El grupo con DG se asoció con mayor edad promedio, sexo femenino, mayores niveles de glucemia y de hemoglobina glicosilada, mayor postración e internaciones más prolongadas, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. El déficit de vitamina D es muy frecuente en pacientes hospitalizados, en especial con hipoalbuminemia y con bajos valores de calcio. Reconocer el diagnóstico de esta condición permitirá mejorar el manejo de este déficit.

Palabras clave: vitamina D, hospitalización, edad, glucemia, calcio, albúmina

Abstract *Vitamin D deficit in hospitalized patients.* We prospectively studied 60 consecutive patients in order to evaluate the prevalence of vitamin D deficiency. All of them were inpatients, and were evaluated from October 2013 through May 2014. Levels of 25 OH vitamin D were classified as sufficient (> 30 ng/ml), mild to moderate deficiency (15 to 30 ng/ml) and severe deficiency (< 15 ng/ml). The mean age was 72.1 ± 19.5 years; 43 were females and 17 males. Five percent of the patients had normal values of vitamin D, 31.6% had mild to moderate deficit and 63.3% had severe deficit of the vitamin. Severe deficit was associated with hypoalbuminemia, compared with mild to moderate deficit and with sufficient values (2.98 g/dl vs. 3.52 g/dl and vs. 4.39 g/dl, respectively, p: 0.012) and low levels of serum calcium (8.35 mg/dl vs. 8.61 mg/dl and 9.8 mg/dl, respectively, p: 0.003). Although there was a trend of low vitamin D levels with increasing age, female sex, immobilization, higher levels of glucose and glycated haemoglobin, more duration of hospitalization, we didn't find any statistically significance difference between groups. Vitamin D deficiency is common in hospitalized patients. It correlates with low levels of serum albumin and calcium. Improving diagnosis and recognition of this condition may enable us to improve the management of this deficit.

Key words: vitamin D, inpatients, age, glucose, calcium, albumin

En los últimos años se ha producido un creciente interés por la vitamina D, no solo por su importante papel en el metabolismo mineral óseo, sino también por sus efectos extra-óseos. La hipovitaminosis D es una situación prevalente en el mundo pero poco diagnosticada en la práctica clínica¹⁻³. Su deficiencia ha sido identificada en distintas poblaciones como son los adultos mayores de 65 años; ancianos institucionalizados, mujeres no internadas; adolescentes, pacientes postrados, obesos y personas poco expuestas al sol⁴⁻⁶.

La prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes internados en una sala general ha sido menos estudiada. Los objetivos de este estudio fueron: 1- Estimar la prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes internados en una sala de clínica médica, y 2- Evaluar si existe asociación entre el déficit de vitamina D y otras variables en internación.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, descriptivo, y transversal sobre los pacientes internados en una sala de Clínica Médica del Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, durante los meses de octubre 2013 a mayo 2014. Se consignaron datos personales: sexo (femenino/masculino), edad (años). Antecedentes: pos-

Recibido: 10-XII-2014

Aceptado: 14-IV-2015

Dirección postal: Dra. Paloma Ocampo, 6^a Cátedra de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, Piso 10, 1120 Buenos Aires, Argentina

e-mail: palomaocampo@hotmail.com

tración o incapacidad para deambular en forma independiente, internación en una institución geriátrica, historia de cáncer y diabetes. Datos de la internación: diagnóstico de internación, fecha de ingreso/egreso, óbito u egreso hospitalario.

Criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos internados en clínica médica.

Criterios de exclusión: a) pacientes con insuficiencia renal crónica (definida como creatinina sérica mayor a 1.5 mg/dl), presencia de hepatitis o cirrosis, enfermedad malabsortiva, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía gástrica o intestinal o hipertiroidismo o hipoparatiroidismo, b) pacientes en tratamiento con alguna de las siguientes medicaciones: corticoides, difenilhidantoína, carbamazepina, multivitámicos, calcio o vitamina D, c) pacientes que no firmen el consentimiento informado.

Determinaciones de laboratorio: se realizaron dentro de las primeras 24 horas de internación las determinaciones de 25OHD, calcemia, albuminemia, creatininemia, glucemia en ayunas y HbA1c.

25OHD total se midió por electroquimioluminiscencia en autoanalizador Cobas e411, Roche. Los valores fueron expresados en ng/ml. Los coeficientes de variación intra-ensayo (CVi) e inter-ensayo (CVe) fueron de 5.0 y 8.8%.

Glucemia, calcemia, albuminemia, se determinaron por métodos enzimáticos colorimétricos en un autoanalizador Cobas 6000 c501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Los valores se expresaron en mg/dl, mg/dl, g/dl, mg%, respectivamente. Los coeficientes de variación intra-ensayo (CVi) e inter-ensayo (CVe) fueron de 1.1 y 2.2%, 2.7 y 3.5% y 1.0 y 2.5%, respectivamente.

HbA1c se midió por método inmunturbidimétrico en un autoanalizador Cobas 6000 c501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Los resultados se expresan en porcentajes.

A los efectos del presente estudio, se dividió a la población en tres grupos en base a los niveles de 25OHD: suficientes (> 30 ng/ml) (GS), déficit leve a moderado (entre 15 y 30 ng/ml) (DL) y déficit grave (< 15 ng/ml) (DG).

Todos los sujetos incluidos dieron su consentimiento informado para la realización de los diferentes estudios, luego de recibir la información correspondiente. Se respetó la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su última versión. Los distintos protocolos fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron métodos paramétricos o no-paramétricos según su distribución. Para evaluar la distribución de las variables se utilizó el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk. Las variables continuas fueron comparadas usando Test T de Student o Test U de Mann-Whitney según la normalidad y la relación con las variables categóricas fue testeada usando el test de chi cuadrado. A los efectos de analizar correlaciones entre los diferentes parámetros medidos se utilizó el test de Spearman o Pearson, según la distribución de las variables. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados

En este trabajo se incluyeron 60 sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión. Las características sociodemográficas y los parámetros bioquímicos de la población estudiada se muestran en la Tabla 1. El 67% fueron mujeres, con una edad media de 66 años y promedio de estadía hospitalario prolongado (12.3 días). El 18.5% de

TABLA 1.– Características generales y valores bioquímicos de la población estudiada

N° Pacientes	60
Mujeres	43
Varones	17
Edad media	72.10 ± 19.50
Días de internación	13.27 ± 10.50
Óbitos	5
Postrados	9
Geriátrico	4
Cáncer	9
DBT	6
Vitamina D < 15 ng/ml	38
Vitamina D entre 15 y 30 ng/ml	19
Vitamina D > 30 ng/ml	3
Glucemia (mg/dl)	94 (77-238)
HbA1C (%)	1.76 ± 3.25
Albuminemia (g/dl)	3.25 ± 0.66
Calcemia (mg/dl)	8.49 ± 0.65

Los datos se expresan como media ± DS o mediana (rango) según la distribución

DBT: Diabetes. Vit. D: Vitamina D. HbA1c: Hemoglobina glicosilada A1c

los sujetos tenía antecedentes de postración, mientras que el 16.9% se encontraba institucionalizado. La mortalidad hospitalaria fue del 9.2%.

La prevalencia de hipovitaminosis D alcanzó el 92.3%. Según los niveles de vitamina D, se encontraron 38 pacientes con déficit grave (DG) (63.3%), 19 pacientes con déficit leve a moderado (DL) (31.7%) y 3 con suficiencia (GS) (5%) (Tabla 1).

Las características generales y los parámetros bioquímicos al dividir a la población en base a los niveles de 25OHD se observan en la Tabla 2. El grupo con DG se asoció al sexo femenino, mayor edad, mayores índices de postración e institucionalización e internación prolongada. Además el grupo con DG presentó valores de albuminemia y calcemia más bajos (2.98 vs. 3.52 y 4.39 g/dl en DL y GS respectivamente y 8.35 mg/dl vs. 8.61 y 9.80 mg/dl en DL y GS respectivamente). También observamos que la hipovitaminosis D se relacionó con valores medios de glucemias en ayunas y HbA1C mayores: 94 mg/dl en DG vs. 99 mg/dl en DL y 92 mg/dl en GS y HbA1C de 6.1% en DG vs. 5.6% en DL y 5.6% en GS), sin significación estadística (Tabla 2).

Si bien el diagnóstico de diabetes (DBT) fue mayor en la muestra correspondiente a hipovitaminosis, no tuvo relación aparente con los niveles de la misma. El grupo con mayor diagnóstico de DBT fue el correspondiente a DG cuando se lo comparó con el grupo DL y S (6% vs. 5% vs. 3.3) mostrando como era de esperar los valores más elevados de HbA1C (6.1% vs. 5.6% vs. 5.6%, respectivamente).

TABLA 2.– Características generales y valores bioquímicos al dividir la población en base a los niveles de 25OHD

	Grupo DG (n = 38)	Grupo DL (n = 19)	Grupo S (n = 3)
Mujeres (n)	29	13	1
Varones (n)	9	6	2
Edad (años)	75.1 ± 18.8	67.4 ± 20.4	68 ± 21.2
Días de internación	14.5 ± 11.3	11.8 ± 9.2	7.0 ± 5.0
Mortalidad (%)	8.3	0	0
Postrados (%)	13.3	1.7	0
Geriátricos (%)	5.0	1.7	3.3
Cáncer (%)	8.3	5.0	1.7
DBT (%)	6.0	5.0	3.3
Glucemia (mg/dl)	94 (77-214)	99 (78-238)	92 (86-99)
HbA1c (%)	6.10 ± 1.92	5.60 ± 0.81	5.60 ± 0.12
Albuminemia (g/dl)	2.98 ± 0.54	3.52 ± 0.57	4.39 ± 0.27
Calcemia (mg/dl)	8.35 ± 0.58	8.61 ± 0.67	9.8 ± 0.10

DBT: Diabetes. HbA1c: Hemoglobina glicosilada A1c

Los datos se expresan como media ± DS o mediana (rango) según la distribución

Al analizar las correlaciones entre los diferentes parámetros medidos hallamos una correlación positiva de la Vitamina D con calcio y albumina ($r = 0.57$, $p = 0.04$; $r = 0.53$, $p = 0.003$, respectivamente). Por otra parte, los valores de albumina fueron más bajos y significativamente diferentes entre los grupos DG vs. S (2.98 vs. 4.39 g/dl, $p = 0.012$).

Discusión

El déficit de vitamina D es una condición frecuente y se asocia con alta morbilidad¹⁻⁸. La hipovitaminosis D ha sido identificada en distintas poblaciones, como son adolescentes, mujeres embarazadas y en lactancia, mujeres jóvenes pre-menopáusicas, postmenopáusicas y ancianos. Múltiples investigaciones dan cuenta de su prevalencia^{1-4, 9, 12, 13}.

La población de pacientes hospitalizados, en cambio, ha sido menos estudiada. La prevalencia de Hipovitaminosis D en nuestro estudio fue muy alta, del 92.3%, siendo leve el 31.7% y grave el 63.3%. Estos valores son mayores que en otros informes. Carrillo Esper encontró un déficit de vitamina D en el 79% de pacientes internados en una unidad de cuidados intensivos¹⁰, mientras que Thomas y col. y Preamor y col. informaron un 57% y un 77.8% de déficit en una guardia médica general y en una sala de internación general, respectivamente^{2, 11}.

La edad media de nuestros pacientes fue de 72 años. En concordancia con otros estudios, la edad fue inversamente proporcional a los niveles de vitamina D^{4, 5, 13}.

La hipovitaminosis resultó especialmente marcada en el sexo femenino, siguiendo la tendencia de distintos trabajos^{2, 10, 11} con valores de prevalencia del 97% vs. 88% en varones. La hipovitaminosis en mujeres, a su vez, fue casi el doble de las cifras encontradas en estudios realizados en mujeres no internadas¹.

Se observó correlación estadísticamente significativa entre los valores de vitamina D y calcemia: 9.8 mg/dl (GS) vs. 8.61 mg/dl (DL) y 8.35 (DG) $p: 0.012$. Esto es coincidente con datos de otros autores, que observaron una hipovitaminosis grave (< 10 ng/dl) en aquellos con menores niveles de calcio, calcio ionizado y fósforo y mayores niveles de parathormona^{2, 4-6, 11}.

Otro hallazgo de nuestro estudio, en concordancia con algunos estudios^{11, 16}, fue el relacionado con los niveles de albúmina plasmática. Es bien conocida la asociación de hipoalbuminemia en pacientes críticamente enfermos³⁷, no así su correlación al estatus de vitamina D.

Los pacientes con déficit grave de vitamina D tuvieron menores niveles de albúmina plasmática en relación a los pacientes con déficit leve o sin hipovitaminosis, siendo esta asociación estadísticamente significativa.

Si bien las funciones de la albúmina plasmática en el organismo no son del todo comprendidas, estudios sugieren un rol importante como predictor independiente de mayor estadía hospitalaria, morbilidad y mortalidad³⁷.

Otras variables predictoras de hipovitaminosis resultaron ser la postración y la institucionalización, como fue demostrado en el estudio de Melissa K y col.³⁸.

Respecto a la hipovitaminosis D y su valor pronóstico hospitalario, parecería haber una correlación inversa en-

tre los valores de la vitamina D y los días de internación. En este sentido, varias comunicaciones sugieren que la internación prolongada contribuye a una deficiencia de vitamina D más grave^{13, 14}.

Si bien el índice de mortalidad fue mayor en el grupo con déficit grave de vitamina D, la diferencia no resultó estadísticamente significativa.

Distintos protocolos han evaluado asociación entre el déficit de vitamina D y mayor incidencia de cáncer^{3, 26-29}. Estudios *in vitro* demuestran un efecto anti-proliferativo, pro-apoptótico e inhibidor de la migración celular del calcitriol, la forma activa de la vitamina D^{3, 27, 28}. Su deficiencia se ha relacionado con mayor incidencia de cáncer de colon, mientras que la asociación con cáncer de próstata y mama resultó menos consistente²⁷⁻²⁹. En nuestro estudio, se observó mayor prevalencia de cáncer en el grupo con deficiencia de vitamina D, pero con un número de casos muy bajo que resultó sin significancia estadística.

La hipovitaminosis D se ha correlacionado con diabetes tipo 1 y 2 en diferentes estudios^{17, 20-22}. Si bien, los mecanismos involucrados en la función de la vitamina D y la homeostasis de la glucemia no son del todo conocidos, se ha demostrado en trabajos en animales³⁶, un efecto directo de la misma sobre la secreción de insulina en la célula B pancreática. En este sentido, distintas investigaciones han intentado establecer una asociación entre los niveles séricos de 25OH vitamina D y el riesgo de desarrollar diabetes^{21, 22}.

En nuestro trabajo los pacientes con deficiencia de vitamina D tuvieron mayor prevalencia de DBT, valores medios de glucemia en ayunas y HbA1c mayores. Si bien estos datos no obtuvieron significación estadística creemos se debe a un insuficiente número de pacientes. En este mismo sentido, en distintos estudios se observó una relación inversa entre los niveles de vitamina D y los valores medios de glucemia en ayunas y HbA1c¹⁸⁻²⁰. Zoppins y col. demostraron que los niveles altos de HbA1c se asocian con la baja concentración de 25OHD independientemente de la duración de la diabetes y de la presencia de nefropatía²³.

Como conclusión de nuestro estudio y en concordancia con la literatura, podemos afirmar que la hipovitaminosis D resulta muy prevalente en la población de pacientes internados en sala general.

Se destaca la asociación entre deficiencia de vitamina D y niveles de calcemia y albuminemia disminuidos. Por otra parte, factores como el sexo femenino, la edad avanzada, mayor estancia hospitalaria, la situación de postración e institucionalización han sido predominantes en el grupo con déficit grave. Mientras que, se observa una tendencia inversa entre valores disminuidos de vitamina D y mayor prevalencia de diabetes, valores de glucemia en ayunas y HbA1C aumentados, que deberán ser objeto de futuras investigaciones.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Arévalo CE, Núñez M, Barcia RE, Sarandria P, Miyazato M. Déficit de vitamina D en mujeres adultas de la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2009; 69:635-9.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
3. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-73.
4. Fassi J, Russo Picasso MF, Furci A, et al. Variaciones estacionales de 25-hidroxivitamina D en jóvenes y ancianos de la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2003; 63: 215-20.
5. Maeda SS, Saraiva GL, Kunii IS, et al. Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of Sao Paulo, Brazil. *BMC Endocrine Disorders* 2013; 13: 14.
6. Fradinger EE, Zanchetta JR. Niveles de vitamina D en mujeres de la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1999; 59: 449-52.
7. Thabit H, Sreenan S, Smith D, et al. Proximal myopathy in lacto-vegetarian Asian patients responding to vitamin D and calcium supplement therapy. Two case reports and review of the literature. *J Med Case Reports* 2011; 5: 178.
8. Peterson A, Mattek N, Clemons A, et al. Serum vitamin D concentrations are associated with falling and cognitive function in older adults. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 898-901.
9. Costanzo PR, Elias NO, Kleiman Rubinsztein J, et al. Variaciones estacionales de 25 (OH) vitamina D en jóvenes sanos y su asociación con la radiación ultravioleta en Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 336-42.
10. Carrillo Esper R. Prevalencia de deficiencia de vitamina D en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2013; 27: 33-7.
11. Preamor MO, Alves GV, Crossetti LB, et al. Hyperparathyroidism secondary to hypovitaminosis D in hypoalbuminemic is less intense than in normoalbuminemic patients. *Endocrine* 2004; 24: 47-53.
12. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiasso E, et al. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1997; 57: 29-35.
13. Boucher BJ. The problems of vitamin D insufficiency in older people. *Aging Dis* 2012; 3: 313-29.
14. Marra A, Leoncini G, Mussap M, et al. Severe vitamin D deficiency is associated with frequently observed diseases in medical inpatients. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 647-52.
15. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 142-6.
16. Corino A, D'Amelio P, Gancia R, et al. Hipovitaminosis D in internal medicine inpatients. *Calcif Tissue Int* 2007; 80: 76-80.
17. Ford SE, Zhao G, Tsai J, et al. Associations between concentrations of vitamin D and concentrations of insulin, glucose, HbA1c among adolescents in the United States. *Diabetes Care* 2011; 34: 646-8.
18. Grinnes G, Figenschau Y, Almas B, et al. Vitamin D, insulin secretion, sensitivity, and lipids. *Diabetes* 2011; 60: 2748-57.
19. Hutchinson MS, Figenschau Y, Njostad I, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with glycated haemoglobin (HbA1c). *Scand J Clin Lab Invest* 2011; 71: 399-406.
20. Lau SL, Gunton JE, Athayde NP, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Med J Aust* 2011; 194: 334-7.

21. Chakhtoura M, Azar ST. Role of vitamin D deficiency in the incidence, progression and complications of type 1 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 148673.
22. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5: 8.
23. Zoppini G, Galletti A, Targher G, et al. Glycated haemoglobin is inversely related to serum vitamin D levels in type 2 diabetic patients. *PLoSOne* 2013; 8: e82733.
24. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000; 247: 260-8.
25. Pittaway JK, Ahuja KDK, Beckett JM, et al. Make vitamin D while the sun shines, take supplements when it doesn't: a longitudinal, observational study of older adults in Tasmania, Australia. *PLoS ONE* 2013; 8: e59063.
26. LeBlanc ES, Zakher B, Daeges M, Pappas M, Chou R. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015; 162: 109-22.
27. Gorham EE, Garland CF, Garland FC, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 179-94.
28. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1502-8.
29. Gandini S, Boniol M, Haukka J, et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 2011; 128: 1414-24.
30. Janssen HCJP, Samson MM, Verhaar HJJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 611-5.
31. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Ther Adv Neur Disord* 2013; 6: 81-116.
32. Gezen-Ak D, Dursun E, Ertan T, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212: 275-82.
33. Hoang MT BS, DeFina LF, Willis BL, et al. Association between low serum 25-hydroxyvitamin D and depression in a large sample of healthy adults: The Cooper Center Longitudinal Study Original Article. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 1050-5.
34. Melamed ML, Michos ED, Post W, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and risk of mortality in the general population. *Arch Intern med* 2008; 168: 1629-37.
35. LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015; 162: 133-40.
36. Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. *Endocrinology* 1986; 119: 84-90.
37. Nocholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000; 85: 599-610.
38. Melissa K, Thomas MD, Donald M, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-83.

La historia del **IMRYD**

Las primeras revistas publicaban artículos que llamamos "descriptivos".

[...]: "primero vi esto y luego vi aquello", o bien: "primero hice esto y luego hice aquello". A menudo, las observaciones guardaban un simple orden cronológico. Este estilo descriptivo resultaba apropiado para la clase de ciencia sobre la que se escribía. De hecho, ese estilo directo de informar se emplea aún hoy en las revistas a base de "cartas", en los informes médicos sobre casos, [...] etc. Hacia la segunda mitad del siglo XIX, la ciencia empezaba a moverse de prisa y de formas cada vez más complicadas. Especialmente gracias a la labor de Louis Pasteur que confirmó la teoría microbiana de las enfermedades y elaboró métodos de cultivos puros para estudiar microorganismos, tanto la ciencia como la información sobre la ciencia hicieron grandes adelantos. En esa época, la metodología se hizo sumamente importante. Para acallar a sus críticos, muchos de los cuales eran fanáticos creyentes en la teoría de la generación espontánea, Pasteur consideró necesario describir sus experimentos con exquisito detalle. Como los colegas razonablemente responsables de Pasteur pudieron reproducir sus experimentos, el principio de la reproducibilidad de los experimentos se convirtió en dogma fundamental de la filosofía de la ciencia, y una sección separada de métodos condujo al formato IMRYD (Introducción, Materiales y métodos, Resultados y Discusión), sumamente estructurado.

Robert A. Day. Cómo escribir y publicar trabajos científicos. Publicación Científica y Técnica N° 598
(3ª Edición en español) Washington DC: OPS/OMS, 2005, p 5-6