

RECOMENDACIONES PARA LA VALORACIÓN BIOQUÍMICA DEL ESTATUS DE VITAMINA D **Posicionamiento de la Comisión de Hormonas de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML})**

E. Urgell, R. Alfayate, R. Ferrer, ML. Granada, E. Álvarez, E. Berlanga, G. Casals, C. García, N. López, R. Rigo, P. Sánchez, ME. Torregrosa
Comisión de Hormonas de la SEQC^{ML}

INTRODUCCIÓN

Situación actual. Aumento de la demanda

En los últimos años se ha producido un creciente interés por la vitamina D, incrementando las solicitudes de análisis de 25-hidroxivitamina D de manera exponencial. Este desmesurado incremento en la demanda del análisis de vitamina D parece ser debido, al menos en una gran parte, a que además del papel de la vitamina D en el desarrollo esquelético y el mantenimiento de la masa ósea se le han atribuido efectos relacionados con la salud extraesquelética.

El descubrimiento de receptores de vitamina D en muchos órganos y tejidos dio lugar a la proliferación de estudios observacionales que mostraron asociación entre concentraciones disminuidas de vitamina D y múltiples enfermedades, desde neoplasias, diabetes mellitus, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Crohn y enfermedades inflamatorias intestinales entre otras. La evidencia de estos estudios es insuficiente y no concluyente de causalidad, se necesitan más ensayos controlados aleatorios y estudios dosis-respuesta para probar estas hipótesis.

Lo que está bien establecido es que la vitamina D es necesaria para la regulación del metabolismo fosfocálcico, y la salud músculo-esquelética, y que su deficiencia puede conducir al raquitismo en niños y osteomalacia y osteoporosis en adultos (1). En estas recomendaciones nos referiremos a la evidencia disponible en relación a la salud ósea.

Vitamina D

La vitamina D se sintetiza en la piel después de la exposición a la radiación ultravioleta de tipo B (UVB) del sol, siendo esta la principal fuente para la mayoría de la población (vitamina D3 o colecalciferol). También se puede obtener a partir de alimentos (vitamina D2 o ergocalciferol) o suplementos dietéticos, esenciales cuando la radiación UVB es insuficiente, como por ejemplo durante los meses de invierno, o por falta de exposición de la piel al aire libre.

La vitamina D producida en la piel o procedente de la dieta (vitamina D3 y vitamina D2) requiere dos pasos de hidroxilación para obtener la forma biológicamente activa. La primera hidroxilación se lleva a cabo a su paso por el hígado dando lugar a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) o calcidiol. Posteriormente pasa a la circulación unida a su proteína transportadora VDBP (*vitamin D Binding Protein*), y dependiendo de los requerimientos de calcio se producirá en el riñón una segunda hidroxilación a 1,25(OH)₂D o calcitriol, la forma biológicamente activa, o se inactivará a 24,25 dihidroxivitamina D (24,25(OH)₂D). La 1,25(OH)₂D actúa en el intestino delgado aumentando la absorción de calcio y fósforo, en el hueso promoviendo la resorción ósea y en los riñones estimula la reabsorción de calcio del filtrado glomerular.

OBJETIVO

El objetivo de este documento es ofrecer unas recomendaciones sobre el uso apropiado de la solicitud de la medida de 25(OH)D y 1,25(OH)₂D, basadas en la evidencia científica. Debido a la complejidad implícita en el ámbito de aplicación de estas recomendaciones y a que es imposible poder abarcar todas las situaciones clínicas, estas sugerencias deben utilizarse con un buen juicio clínico a la hora de su aplicación y toma de decisiones.

VALORACIÓN DEL ESTADO DE VITAMINA D

La medida sérica de la concentración de 25(OH)D total (25(OH)D3 y 25(OH)D2) es el marcador bioquímico más ampliamente aceptado y utilizado para determinar el estado de vitamina D.

Debido a su larga vida media de 2-3 semanas, la concentración de 25(OH)D varía muy poco durante periodos breves de tiempo, y su medida refleja la vitamina D derivada de la producción dérmica y de la absorción intestinal (procedente de la dieta o de suplementos). Además, su síntesis no está regulada hormonalmente y depende exclusivamente de la biodisponibilidad de sustrato (vitamina D3 y D2) (1,2).

En cambio, la medida de 1,25(OH)₂D, aunque es la forma biológicamente activa de la vitamina D, no es un buen marcador de estado general de vitamina D. Su vida media es de 4-6 horas, mostrando una gran variabilidad de sus concentraciones en el suero. Sus concentraciones son aproximadamente 1000 veces menores que las de 25(OH)D y por tanto es más difícil su medición. Además, la deficiencia en vitamina D en general puede conducir a un aumento de la concentración de 1,25(OH)₂D y solo en la deficiencia severa, cuando se agota el sustrato, la concentración de 1,25(OH)₂D es baja (3).

DEFINICIÓN DEL ESTADO DE VITAMINA D

La definición de concentraciones adecuadas de 25(OH)D sigue siendo motivo de controversia.

En general existe acuerdo en considerar que concentraciones de vitamina D < 10-12 ng/mL (<25 nmol/L) son inadecuadas ya que se asocian a un aumento importante de riesgo de raquitismo en los niños y osteomalacia en el adulto (4).

No están definidas las concentraciones sanguíneas óptimas para la salud ósea, si estas son las mismas para todas las edades y cuál es el umbral que nos permita establecer la necesidad o no de tratamiento con suplementos de vitamina D.

Los criterios para definir una concentración sérica óptima de 25(OH)D incluyen, la máxima supresión de PTH por la vitamina D, la adecuada producción renal de 1,25(OH)₂D que asegure una correcta absorción intestinal de calcio, y la concentración óptima para prevenir las manifestaciones clínicas relacionadas con el déficit (por ejemplo, fractura ósea).

Se han publicado recomendaciones de diferentes valores discriminantes que nos indicarían los estados de deficiencia, insuficiencia y suficiencia de vitamina D. Estos valores propuestos por expertos están basados en procedimientos analíticos concretos, por lo que no pueden ser aceptados universalmente como válidos.

La estimación de la prevalencia de deficiencia de vitamina D varía enormemente dependiendo de cómo está definido el estado de deficiencia y suficiencia.

Según el *Institute of Medicine* (IOM) la prevalencia de déficit de vitamina D está sobreestimada porque los puntos de corte son demasiado elevados. Basando estos valores óptimos únicamente en el papel de la vitamina D en la salud esquelética, respaldada por datos de ensayos controlados aleatorios y excluyendo expresamente la consideración de efectos no esqueléticos para los cuales solo existe evidencia observacional, el IOM define la deficiencia como menor a 12 ng/mL (30 nmol/L) y la suficiencia como ≥ 20 ng/mL (50 nmol/L). Después de una cuidadosa revisión de la evidencia, el IOM afirma que valores de 16 ng/mL (40 nmol/L) cubren los requerimientos de aproximadamente la mitad de la población, y valores de 20 ng/mL (50 nmol/L) los de 97,5% de la misma. Los datos sobre los beneficios de concentraciones séricas más altas son escasos, particularmente los que se refieren a los efectos a largo plazo. (4).

Guías publicadas con posterioridad a la de la IOM, como la de la *Endocrine Society*, pusieron el listón considerablemente más alto para las concentraciones de 25(OH)D, definiendo la deficiencia como inferior a 20 ng/mL (50 nmol/L) y la insuficiencia como 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L). La *Endocrine Society* considera que para maximizar el efecto musculoesquelético de la vitamina D la concentración sérica de 25(OH)D debe exceder los 30 ng/mL (75 nmol/L) (5).

Las recientes recomendaciones de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) sugieren mantener concentraciones séricas de 25(OH)D entre 30-50 ng/mL (75-125 nmol/L) para conseguir los beneficios de salud que aporta la vitamina D (6).

En general, se acepta que una concentración de 25(OH)D alrededor de 30 ng/mL (75 nmol/L) es adecuada para una salud ósea óptima y que una concentración inferior a 20 ng/mL (50 nmol/L) es subóptima (4-10).

La falta de consenso sobre intervalos de referencia, valores discriminantes con implicaciones clínicas y concentraciones de toxicidad, junto a su gran variabilidad biológica y la falta de concordancia de los resultados con los diferentes métodos de medida, han creado confusión no sólo sobre el método a utilizar sino también sobre su interpretación. Por todo ello cada laboratorio debe adoptar los valores discriminantes según su criterio de valoración.

MÉTODOS DE MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN DE VITAMINA D

El método de referencia para la medida de la concentración de 25(OH)D es la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas LC-MS/MS, calibrada frente al material de referencia *Standard Reference Material (SRM) 2972*, certificado por el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST). Esta tecnología permite la medida de la concentración de 25(OH)D₃ y 25(OH)D₂ por separado, e incluso en algunos casos, la del epímero C-3 de 25(OH) y la de 24,25(OH)₂D. Sin embargo, los métodos cromatográficos están poco automatizados y requieren personal técnico altamente cualificado por lo resultan poco practicables y la mayoría de laboratorios clínicos utilizan los inmunoanálisis automatizados certificados por el programa CDC de vitamina D (VDSCP), que muestran una correlación global aceptable con métodos LC-MS/MS utilizados como referencia. Con esta certificación se acredita que el sesgo medio de los resultados obtenidos con estos procedimientos de medida respecto al método de referencia no supera el +/- 5% y que la imprecisión global es < 10% en el intervalo de concentración de 8,8-110 ng/mL (22-275 nmol/L), características que los hace comparables con el método de referencia. Esta información se actualiza anualmente y se puede consultar en la página web del CDC (11).

En la variedad de métodos disponibles para determinar la concentración de 25(OH)D cada uno tiene sus ventajas y desventajas que deben considerarse al evaluar los resultados, ya que no todos son capaces de discriminar entre 25(OH)D₃, 25(OH)D₂, 24,25(OH)₂D o el epímero C-3 de 25(OH). A tener en cuenta:

- Algunos inmunoanálisis no detectan el 100% de 25(OH)D₂.
- Posibilidad de reacción cruzada indeseada con algunos metabolitos, principalmente el epímero C-3 y la 24,25(OH)₂D.

La presencia de concentraciones elevadas del epímero C-3 de 25(OH)D que se ha identificado en población pediátrica (especialmente en edad <1 año) puede llegar a contribuir en la concentración total de 25(OH)D entre un 9-61%. La concentración sérica de 24,25(OH)₂D puede oscilar entre el 2% y el 20% de la concentración sérica total de 25(OH)D (12-13).

Aunque son numerosos los factores que contribuyen a la variabilidad de resultados (eficiencia de la disociación de la vitamina D de la proteína transportadora VDBP, reacción cruzada con C3 epímeros y 24,25(OH)₂D principalmente) los métodos de medida automatizados han ido mejorando. Los resultados evaluados en el programa de calidad externo DEQAS (*Vitamin D External Quality Assessment Scheme*) han demostrado una reducción gradual de los coeficientes de variación entre laboratorios.

RECOMENDACIONES DE LA MEDIDA DE VITAMINA D

No existe ninguna evidencia que apoye la medida de la concentración sérica de vitamina D en población general sin riesgo de déficit (4-7,14,15). Por tanto:

1- No se recomienda el cribado en población general sin factores de riesgo de déficit de vitamina D.

2- Está ampliamente aceptado que es recomendable medir la concentración de vitamina D en:

- a. pacientes sintomáticos (adultos de edad avanzada con debilidad muscular, antecedentes de caídas y fracturas no traumáticas, dolor óseo inexplicado o cualquier otra evidencia sugestiva de metabolismo enfermedad ósea).
- b. pacientes con enfermedades crónicas que pueden afectar a la absorción y el metabolismo de la vitamina D como:
 - Osteomalacia/raquitismo, osteoporosis, enfermedad de Paget.
 - Enfermedad renal crónica severa.
 - Enfermedad hepática crónica grave.
 - Síndromes de malabsorción: celiacía, enfermedad de Crohn, fibrosis quística, cirugía bariátrica.
 - Pacientes tratados con fármacos que afectan al metabolismo y/o absorción de la vitamina D: anticonvulsivantes, antirretrovirales, tuberculostáticos, colestiramina, antifúngicos, glucocorticoides.
 - Hiperparatiroidismo.
 - Hipo o hipercalcemia/ hiperfosfatemia.
 - Valores inexplicablemente elevados de fosfatasa alcalina.

- Sospecha de toxicidad: pacientes que toman dosis elevadas de vitamina D durante largos periodos de tiempo o con síntomas o alteraciones analíticas sugestivas de intoxicación por vitamina D.

3 - No existe acuerdo unánime respecto a la necesidad de medir la concentración de 25(OH)D en población con riesgo de presentar déficit de vitamina D, pero sin enfermedades crónicas que afectan a la absorción o metabolismo de la vitamina D como:

- Personas obesas (IMC > 30 kg/m²).
- Personas de piel oscura (originarias de África, caribe o Sud-este asiático).
- Personas con poca exposición al sol (por razones culturales, de estilo de vida, necesidades de protección solar, etc.).
- Pacientes institucionalizados con riesgo de fracturas.

Dado que la suplementación con vitamina D3 (colecalfiferol) es segura, se acepta que en aquellos casos que se considere indicado, es razonable administrar suplementos (ajustando la dosis a las recomendaciones) sin necesidad de realizar previamente la medida de la concentración basal de 25(OH)D (14-18).

Consideraciones:

En población pediátrica es importante tener en cuenta que la elevada concentración del epímero C-3, típica en los niños menores de 1 año, puede llevar a interpretaciones erróneas en la valoración de la concentración de vitamina D obtenida. Por tanto, para este grupo poblacional deberíamos seleccionar el procedimiento de medida con menor reacción cruzada con este compuesto.

Las personas obesas o que se han sometido a cirugía de bypass gástrico: un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m² está asociado con menores concentraciones de 25(OH)D en comparación con individuos no obesos. Personas obesas pueden necesitar ingestas de vitamina D mayores de lo normal para lograr concentraciones de 25(OH)D comparables.

RECOMENDACIONES DE LA MEDIDA DE 1,25(OH)₂D

El análisis de 1,25(OH)₂D no debería ser utilizado para evaluar el estado de vitamina D (3,5,15).

Su medición está raramente indicada y debería estar limitada a las siguientes situaciones clínicas:

- Hipercalcemia sin explicación (en busca de enfermedad granulomatosa como sarcoidosis o linfoma, en las que hay una actividad ectópica y excesiva de 1-alfa-hidroxilasa que puede ser la causa de la hipercalcemia).

- Sospecha de raquitismo genético.
- Sospecha de osteomalacia inducida por tumor.
- Algunos casos de nefrolitiasis o hipercalciuria.

Los pacientes en fases avanzadas de la enfermedad renal crónica presentan concentraciones disminuidas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, pero incluso en estos pacientes la medida de $25(\text{OH})\text{D}$ es el mejor marcador de las reservas de vitamina D.

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

La dosis de vitamina D requerida para tratar con eficiencia el déficit depende, solo en parte, de los valores basales de $25(\text{OH})\text{D}$, ya que también intervienen la capacidad absorbente de cada individuo, la capacidad de metabolizar la vitamina D a $25(\text{OH})\text{D}$ en el hígado, además de determinantes genéticos desconocidos (8).

No es necesaria la monitorización de la concentración de $25(\text{OH})\text{D}$ durante el tratamiento con vitamina D, excepto en los casos donde la concentración de vitamina D era inicialmente baja o bien en presencia de enfermedad subyacente que podría tener un efecto negativo sobre la absorción y/o metabolismo. En estos casos se aconseja medir la concentración de vitamina cada 4 meses hasta ajustar la dosis. Una vez alcanzadas las concentraciones deseables, especialmente al final del invierno, no es necesario volver a realizar la medición a no ser que alguno de los factores de riesgo haya cambiado (15-18).

BIBLIOGRAFIA:

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357:266-81.
2. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. Ann Epidemiol. 2009; 19:73-8.
3. Lips P. Relative value of $25(\text{OH})\text{D}$ and $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ measurements. J Bone Miner Res. 2007;22:1668-71.
4. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D From the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:53-8.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-30.
6. Varsavsky M, Rozas P, Becerra A, Luque I, Quesada JM, Ávila V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. Documento de consenso Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017;64 Supl 1:7-14.

7. Francis R, Aspray T, Fraser W, Gittoes N, Javaid K, Macdonald H, Patel S, Selby P, Tanna N, Bowring C. Vitamin D and bone health: a practical guideline for patient management. National Osteoporosis Society Practical Guides. April 2013.
8. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. Uptodate. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment>. Consultado en Junio 2018.
9. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:649-50.
10. LeFevre ML, LeFevre NM. Vitamin D Screening and Supplementation in Community-Dwelling Adults: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2018; 97:254-60.
11. CDC Vitamin D Standardization-Certification Program (VDSCP)—Total 25hydroxy Vitamin D Certified Procedures. https://www.cdc.gov/labstandards/pdf/hs/CDC_Certified_Vitamin_D_Procedures-508.pdf. Consultado en Junio 2018.
12. Singh RJ, Taylor RL, Reddy GS, Grebe SK. C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3055-61.
13. Cashman KD, Hayes A, Galvin K, Merkel J, Jones G, Kaufmann M, et al. Significance of serum 24,25-dihydroxyvitamin D in the assessment of vitamin D status: a double-edged sword?. *Clin Chem*. 2015; 61:636-45.
14. Holick MF. The D-lemma: To screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Clin Chem*. 2010; 56:729-31.
15. Toward Optimized Practice (TOP) Working Group for Vitamin D. Vitamin D Testing and Supplementation. Clinical Practice Guideline. August 2014.
16. Sattar N, Welsh P, Panarelli M, Forouhi NG. Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility. *Lancet*. 2012;379:95-6.
17. Lang T, Croal B. National minimum retesting intervals in pathology. The Royal College of Pathologists 2015.
18. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. Guidelines Committee of the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. *CMAJ*. 2010;182:E610-8.