

Deficiencia de vitamina D: ¿la estamos identificando bien?

Martínez Díaz-Guerra G¹, Aramendi Ramos M²

¹ Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario 12 de Octubre - Universidad Complutense de Madrid (España)

² Unidad de Hormonas y Marcadores Tumorales - Laboratorio de Bioquímica - Hospital Universitario 12 de Octubre - Madrid (España)

Correo electrónico: guillermo.martinez@salud.madrid.org

La deficiencia subclínica de vitamina D o hipovitaminosis D es un problema prevalente a nivel mundial, existiendo gran variabilidad dependiendo de la región geográfica considerada, factores genéticos y de estilo de vida.

Por otra parte, actualmente se considera que los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) constituyen el mejor indicador del estado de vitamina D, aunque existen aspectos metodológicos que limitan la comparabilidad entre estudios y el establecimiento de puntos de corte para definir la deficiencia.

Existen diversos criterios para establecer el nivel óptimo de 25OHD, que incluyen el grado de supresión máxima de la PTH, la absorción intestinal de calcio mediada por 1,25(OH)₂ vitamina D o la reducción de las fracturas. Respecto al primero, los distintos estudios que han analizado la concentración de 25OHD necesaria para la supresión máxima de PTH ofrecen resultados variables, lo que ha propiciado que algunos expertos y sociedades científicas recomienden niveles de 25OHD por encima de 20 ng/ml (*Institute of Medicine*, IOM) mientras que otros aconsejen por encima de 30 ng/ml (*Endocrine Society*, *International Osteoporosis Foundation*). La aplicación variable de estas recomendaciones han generado notable confusión en la práctica clínica.

El artículo publicado por López-Ramiro *et al.*¹ investiga los niveles séricos de 25OHD y PTH en 4.063 pacientes con edad media de 60,6 años (70% mujeres), y analiza por medio de curvas ROC el valor de 25OHD que permite predecir con una sensibilidad y especificidad óptimas un valor de PTH elevado (>70 pg/ml). En ambos casos se utilizan métodos automatizados de electroquimio-luminiscencia bien estandarizados, especialmente en el caso de la 25OHD, en el que el método está validado frente a la técnica de referencia (cromatografía líquido/espectrometría tándem masas, LC-MS/MS). La conclusión más importante del trabajo es que, para no inducir un hiperparatiroidismo secundario, los niveles de 25OHD deben ser superiores a 24 ng/ml. De forma llamativa, menos de la mitad de los pacientes que presentaban niveles bajos de 25OHD –según el punto de corte utilizado por los autores– mostraban datos de hiperparatiroidismo secundario, siendo este por-

centaje todavía más bajo (24%) en el grupo de pacientes más jóvenes (18-40 años). Aunque en el estudio no se detallan las características clínicas de los pacientes (patologías concomitantes, si recibían o no tratamiento con vitamina D, etc.), este dato es relevante a nuestro juicio, y confirma algo que ya ha sido señalado por otros autores: 1) aunque la recomendación general es que el rango de 25OHD deseable es 20-40 ng/ml, niveles algo más bajos (15-20 ng/ml) pueden ser suficientes en algunos casos, y 2) la determinación de 25OHD debería reservarse para pacientes que se consideran en riesgo de deficiencia, bien por su edad, estilo de vida o enfermedades concomitantes².

Por otra parte, los autores señalan la importancia de utilizar un método de cuantificación de 25OHD adecuadamente estandarizado. En 2010, el *Vitamin D Standardization Program* (VDSP) propuso establecer como método de referencia el LC-MS/MS (cromatografía líquido/tándem-masas), al cual han de estar referenciados los distintos ensayos de 25OHD, y se puso a disposición de los fabricantes calibradores de referencia validados mediante esta técnica³.

Aunque existen en el mercado métodos que cumplen este requisito, sigue existiendo variabilidad en la determinación de 25OHD, con lo que un mismo paciente puede ser considerado deficiente o no, dependiendo del método utilizado. Esta alta variabilidad es debida a varios factores⁴:

1) Concentración de la vitamina-D *binding protein* (DBP). Los niveles de 25OHD pueden estar bajos cuando existe una disminución en las concentraciones de DBP.

2) El tipo de inmunoensayo empleado (competitivo hacia proteína fijadora, captura con Ac).

3) Formas detectadas de vitamina D: porcentaje de reactividad cruzada para 25 OHD₂, y 25 OHD₃, y metabolitos 24,25 (OH)₂ D₂ y 24,25 (OH)₂ D₃.

4) Detección de epímeros 3-epi 25-OHD₃ y 3-epi 25-OHD₂.

5) Complejidad de la determinación debido a la lipofilia de la molécula, con interferencias no específicas por la presencia de otros lípidos.

A la vista de las limitaciones metodológicas que todavía existen y de las implicaciones clínicas que suponen, se ha propuesto que las concentraciones de 25OHD libre o incluso 1,25(OH)₂D libre podrían constituir un mejor marcador del *status* de la vita-

mina D⁵. De hecho, es conocido que las concentraciones libres (o biodisponibles) de otras hormonas como la T₄ o la testosterona son más relevantes desde el punto de vista fisiológico.

Por último, la gran cantidad de información y trabajos publicados sobre los beneficios óseos y extraóseos de la vitamina D ha llevado a un aumento exponencial en las solicitudes al laboratorio de cuantificación de los niveles de 25OHD, hasta el punto de que en determinados ámbitos se ha convertido prácticamente en una determinación “de rutina”. Los clínicos deberíamos ser cautos a la hora de interpretar unos niveles de 25OHD por debajo de los rangos establecidos como deseables, especialmente en pacientes sin factores de riesgo para deficiencia de vitamina D.

Bibliografía

1. López-Ramiro E, Rubert M, Mahillo I, de la Piedra C. Hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2016; 8(2):55-60.
2. Fuleihan GEH, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1119-33.
3. Phinney KW. Development of a standard reference material for vitamin D in serum. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(suppl):511-2.
4. Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: Current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids.* 2010;75(7):477-88.
5. Bouillon R. Free or total 25OHD as a marker for vitamin D status? *J Bone Miner Res.* 2016;31:1124-7.