

REVISIÓN

Deficiencia en vitamina D: un reto diagnóstico

M.A. Alonso Álvarez¹, V. Martínez Suárez², J. Dalmau Serra³

¹Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ²Centro de Salud El Llano. Gijón. ³Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil «La Fe». Valencia

Resumen

Desde hace varios años la literatura científica prolifera en torno a un nuevo problema de salud que parece constatarse a escala mundial: el déficit de vitamina D. El establecimiento de nuevos y más bajos umbrales de deficiencia asumidos por la mayor parte de sociedades científicas internacionales, ante los insólitos vínculos que esta vitamina podría tener con la salud global de la población, ha generado multitud de estudios que publican cifras de prevalencia de déficit elevadas, y con una amplia variabilidad. La controversia sobre el nivel considerado como límite de suficiencia es especialmente evidente en la población infantil, en la que la investigación es más limitada. No obstante, una nueva hipótesis acerca de la fracción libre de la vitamina D como posible y óptimo marcador en la evaluación de su estatus está estimulando una novedosa e interesante línea de investigación. Tras mucha polémica bibliográfica parecía que ya teníamos una respuesta aceptable. La Academia Nacional de las Ciencias recogía en 2010, en su «Dietary references intakes for calcium and vitamin D», que «aunque el nivel sérico de 25-hidroxivitamina (25OHD) no está validado como sustituto de resultados en salud, puede servir como referencia», concluyendo que es razonable considerar 20 ng/mL como el umbral para casi toda la población¹. «20» pasó a ser la cifra mágica. Pero la pregunta ahora ha cambiado: ¿es realmente la 25OHD total el parámetro que mejor mide la suficiencia en vitamina D?, ¿podría ser la fracción libre de 25OHD el marcador que cabría considerar? Encontrar una respuesta casi nunca es el fin de la búsqueda..., afortunadamente.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Vitamina D libre, deficiencia, diagnóstico

Abstract

Title: Vitamin D deficiency: a diagnostic challenge

In the last years, the number of scientific publications related to vitamin D has remarkably increased. The possible role of vitamin D in the non-bone health outcomes has led to the establishment by most international scientific societies of a new and lower threshold of deficiency and it has generated great concern the prevalence of vitamin D deficiency. Many reports have suggested that vitamin D deficiency is common worldwide. The controversy as to what constitutes adequate or optimal serum vitamin D status is especially evident in pediatric population in which epidemiologic studies are scarce. The free vitamin D hypothesis suggests that this fraction of circulating vitamin D may be a better indicator of vitamin D status, so promoting a new and interesting line of research. In 2011, the Institute of Medicine published its Review "Dietary reference intakes for calcium and vitamin D" recognizing that, the serum 25OHD, although not validated as a substitute for health outcomes, could be used as an index of vitamin D status, concluding that it is reasonable to consider 20 ng/mL as the threshold for most of people. "20" became the magic figure. But nowadays, the question becomes more complicated: what is the best marker of vitamin D status, total or free serum 25OHD? To find an answer rarely is the end of the search... fortunately.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Free vitamin D, deficiency, diagnostic

Impacto científico de la vitamina D

El impacto científico de la vitamina D puede constatarse con una sencilla búsqueda de información en MEDLINE; la curva ascendente en el número de estudios publicados en los últimos 15 años sobre esta vitamina es llamativa; sólo en 2014 más de 4.000 artículos se incorporaron a esta base de datos. Sin em-

bargo, sólo un 10% de las publicaciones hace referencia al raquitismo; el resto versan sobre la prevalencia del déficit, los factores de riesgo y las estrategias de prevención, o bien sobre otros aspectos novedosos que han generado grandes expectativas en relación con la salud global de la población (nuevas funciones: «funciones extraesqueléticas»). En los últimos años también se discute y reflexiona sobre esta aparente panacea

Fecha de recepción: 28/11/15. Fecha de aceptación: 3/12/15.

Correspondencia: M.A. Alonso Álvarez. Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Avda. de Roma, s/n. 33011 Oviedo. Correo electrónico: maruchi.al.al@gmail.com

de la salud y las controversias vigentes. En cualquier caso, estos datos son fiel reflejo del interés que esta vitamina/hormona despierta en la comunidad científica internacional.

Este justificado interés por el tema ha conllevado algún efecto colateral menos deseable, pero previsible. El elevado número de trabajos que alertaron al inicio de esta década sobre el riesgo de deficiencia y los graves problemas de salud que conllevaría (enfermedades metabólicas, cardiovasculares, infecciosas, cáncer, problemas autoinmunes y aumento de mortalidad global, entre otros) generó un incremento preocupante en el número de peticiones de niveles séricos de 25OHD por los clínicos, lo que resulta caro (20 euros/muestra aproximadamente), confuso (dificultades en la interpretación de los resultados) y poco útil (dificultades en la toma de decisiones al respecto)². Esta preocupante y creciente demanda de test de vitamina D ha sido corroborada por los laboratorios más grandes de países como Estados Unidos, Canadá o el Reino Unido, y ha dado lugar a estudios que evaluaron su utilidad real en pacientes sanos, así como estrategias de control por parte de las autoridades sanitarias, como la restricción de los mismos a pacientes con patologías específicas³.

Fuentes y metabolismo de la vitamina D

El 90% de la vitamina D en humanos procede de la síntesis cutánea mediada por el sol; por ello es tan difícil hacer una recomendación ajustada de aporte¹. El 10% restante puede obtenerse de alimentos que la contengan de forma natural o porque han sido fortificados, o bien de suplementos farmacológicos. La influencia del sol en su producción endógena dependerá de múltiples factores ampliamente estudiados: longitud de onda de la radiación ultravioleta (280-320 nm), vestimenta, protectores solares, latitud geográfica, polución ambiental o color de la piel. Pero nunca producirá intoxicaciones porque el exceso de vitamina D se degrada por la vía habitual del catabolismo, produciendo metabolitos inertes⁴.

La vitamina D, procedente de cualquiera de sus fuentes habituales, penetra en la circulación por vía linfática, se liga mayoritariamente a su proteína transportadora (*vitamin D binding protein* [DBP]), y en el hígado experimenta una primera hidroxilación facilitada por la enzima 25-hidroxilasa (CYP27A1). De ahí surge el metabolito hepático (25OHD, o calcidiol), que sigue su camino metabólico con una segunda hidroxilación renal mediada por la 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1) dando lugar a la síntesis de 1-25(OH)₂D, o calcitriol (metabolito activo). La síntesis de calcitriol está regulada estrechamente por los niveles plasmáticos de calcio y fósforo, la hormona paratiroidea (PTH) y otros factores más recientemente conocidos, como las fosfatinas (FGF23). La PTH aumenta la actividad de la 1-alfa hidroxilasa renal y, por ende, la síntesis de calcitriol, y la hipofosforemia es el principal estímulo para su producción. El FGF23 (*fibroblast growth factor 23*) es una hormona anti-vitamina D y fosfatúrica, que produce una disminución de fósforo y calcio en sangre y de la síntesis de 1-25(OH)₂D⁵.

Por tanto, existen varias formas de vitamina D según el momento metabólico de la misma: previtamina D, molécula bastante inestable, que se transforma rápidamente en la piel en vitamina D, en un proceso dependiente de la temperatura; vitamina D₂ (ergosterol), de origen vegetal; vitamina D₃ (coleciferol), de origen animal; 25OHD (calcidiol), metabolito hepático procedente de la primera hidroxilación del precursor, y 1-25(OH)₂D (calcitriol), metabolito renal procedente de la segunda hidroxilación, y su forma activa. Los metabolitos de la vitamina D se transportan en la circulación periférica mayoritariamente ligados a la DBP, pero un determinado porcentaje se encuentra en su forma libre en el plasma.

Hasta ahora existía consenso en la consideración de los niveles séricos totales de 25OHD como marcador del estatus global en vitamina D. Recientemente, la hipótesis de la vitamina D libre atribuye a la fracción no ligada a proteínas una mayor actividad biológica, sobre todo en relación con las nuevas funciones no vinculadas al metabolismo mineral⁶. Asimismo, algunos aspectos propios de la DBP, como su variabilidad de fenotipos, que condicionan su afinidad por el ligando, el hallazgo de que en determinadas situaciones clínicas la concentración de esta proteína puede variar, así como diferencias étnicas observadas en trabajos de investigación, plantean nuevas dudas sobre cuál o cuáles son los parámetros que cabe determinar para definir adecuadamente el estatus de vitamina D⁷.

Funciones de la vitamina D

La función «clásica» y mejor conocida de la vitamina D es el mantenimiento de la homeostasis del calcio y el fósforo que permita la adecuada mineralización ósea y la transmisión neuromuscular. Para ello, favorece la absorción intestinal de ambos nutrientes y puede promover su liberación desde el hueso al torrente sanguíneo. La infancia es la época de la vida en que se van gestando las condiciones de salud futuras, incluido en este caso el alcance del pico de masa ósea adecuado que prevenga el riesgo de osteoporosis en la edad adulta⁸. A pesar del importante papel que la vitamina D desempeña en el metabolismo fosfocálcico, su protagonismo científico en los últimos años obedece a otra línea de investigación paralela: las denominadas «nuevas funciones».

Dos líneas de evidencia apuntaron hace unos años hacia una serie de posibles efectos no esqueléticos de la vitamina D. La primera fue la ubicuidad de su receptor (VDR) y de la enzima activadora (CYP27B1), presentes en numerosos tipos celulares no relacionados con el metabolismo mineral, lo que sugiere su implicación en otras funciones orgánicas⁹. La segunda proviene de estudios observacionales y epidemiológicos, que relacionaron situaciones teóricamente predisponentes a la deficiencia en vitamina D con una mayor incidencia de enfermedades de diversa índole¹⁰⁻¹⁵.

La vinculación de la 1-25(OH)₂D en aspectos preventivos relacionados con estas enfermedades de gran relevancia para la

salud, como el cáncer¹⁶⁻¹⁸, las infecciones^{19,20}, las enfermedades metabólicas²¹, la alergia²² y una larga lista de problemas de salud importantes²³, ha generado un gran número de trabajos en torno al estatus necesario para que tales efectos se produzcan. Las sociedades científicas e instituciones dedicadas a la investigación han ido emitiendo informes o posicionamientos al respecto, que no siempre han resultado clarificadores; así, por ejemplo, el Instituto Nacional del Cáncer de nuestro país «no se posiciona a favor ni en contra del uso de suplementos con vitamina D para prevenir el cáncer colorrectal o cualquier otro tipo de cáncer»²⁴. La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), en un documento reciente²⁵, concluye que «la evidencia actual es insuficiente para apoyar la suplementación con vitamina D en lactantes, niños y adolescentes en función de los beneficios no esqueléticos para la salud». El Instituto de Medicina de la Academia Nacional de las Ciencias de Estados Unidos, en su documento «Dietary reference intakes for calcium and vitamin D»¹, actualizado en 2011, recoge que «no hay evidencia consistente en relación con resultados en salud no esquelética que permita utilizar este criterio para definir nuevos umbrales de suficiencia o nuevos aportes recomendados de vitamina D». En esta misma línea se posiciona la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Ontario (Ontario Health Technology Assessment) en su documento sobre la utilidad clínica de los test de vitamina D³.

Múltiples estudios aportan información controvertida en torno a las nuevas funciones de la vitamina D²⁶⁻²⁸, y existen ensayos clínicos en curso que pretenden despejar incógnitas y aportar evidencia al tema en cuestión; el denominado VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que pretende investigar el papel de la vitamina D y los ácidos grasos omega-3 en la prevención del cáncer y las enfermedades cardiovasculares en la población multiétnica adulta de Estados Unidos²⁹. En esta línea de investigación, otro ensayo clínico realizado en mujeres posmenopáusicas (The Women's Health Initiative Calcium-Vitamin D Trial)³⁰ no encontró que la intervención (calcio + vitamina D frente a placebo) disminuyera el riesgo de cáncer, enfermedad cardiovascular o muerte súbita³¹⁻³³. Otros autores postularon posteriormente que el aumento en los niveles plasmáticos de 25OHD obtenido en estas mujeres fue insuficiente para el efecto preventivo motivo de estudio³⁴. Aún se desconoce cuáles deben ser esos niveles en cada caso y si existe un umbral de seguridad a partir del cual estas funciones tendrían lugar.

La vitamina D se ha convertido, pues, en un hipotético, pero muy interesante, agente inmunomodulador, antiproliferativo y antiinfeccioso, con múltiples funciones y gran responsabilidad en la salud global (figura 1). La investigación persiste, con algunas dificultades, en el deseo de ofrecer evidencia al respecto. La falta de ensayos clínicos en la población pediátrica ha propiciado que, hasta el momento, se hayan extrapolado datos y consensos obtenidos de estudios realizados en población adulta³⁵⁻³⁷. La tendencia a aumentar la dosis recomendada de

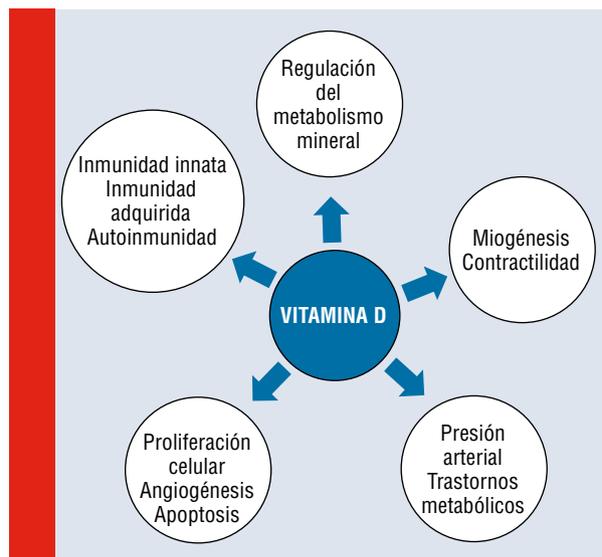


Figura 1. Esquema de procesos en el organismo relacionados con las funciones de la vitamina D

vitamina D como medida preventiva, no sólo del raquitismo y del gran grupo de enfermedades vinculadas con sus nuevas funciones, sino de la posible deficiencia subclínica, también ha despertado algunas voces críticas que incitan a reflexionar sobre el excesivo entusiasmo vigente en la administración indiscriminada de vitamina D a la población general, advirtiendo que el consumo sistemático y prolongado de cientos de unidades internacionales de vitamina D podría interferir en la regulación de la homeostasis del fosfato por el FGF23 y el producto del gen *Klotho*, con consecuencias negativas para la salud humana³⁸.

Conocer el estatus individual y poblacional en vitamina D ha despertado, como consecuencia de todo ello, un gran interés, y de esta búsqueda ha derivado la controversia sobre el umbral de suficiencia, y más recientemente sobre cuál es el metabolito de la vitamina D que debe considerarse el marcador más idóneo para determinarlo³⁹.

Evaluación del estatus de vitamina D

Hasta el momento existía consenso en considerar la 25OHD como marcador de referencia del estatus de la misma, ya que es su principal forma circulante, tiene una vida media más larga (2 semanas), no es biológicamente activa en circunstancias fisiológicas y se correlaciona con el hiperparatiroidismo, el raquitismo y la osteomalacia^{5,40,41}. Más conflicto ha supuesto, y aún persiste cierto grado de controversia al respecto, determinar cuál debería ser el nivel de suficiencia y seguridad en relación con la vitamina D, especialmente si este umbral debe ser un parámetro fijo o dependiente de la edad⁴², la etnia u otras circunstancias genéticas, ambientales o clínicas^{43,44}.

Definir el umbral de suficiencia implicaría disponer de un adecuado método para su evaluación, un parámetro que se comporte como objetivo de salud (*outcome*), medible, clínicamente relevante y que pueda modificarse en función de los niveles de 25OHD. La mayor parte de estudios han utilizado como *outcome* para definir el umbral de suficiencia aquel por encima del cual no se produciría raquitismo ni ningún otro signo clínico de deficiencia en vitamina D, y éste es el sustentado desde 1997 por el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM)^{1,45}. Sin embargo, múltiples estudios obtienen resultados contradictorios en cuanto a la relación entre un determinado nivel de 25OHD plasmático y la ausencia garantizada de raquitismo; si bien la mayor parte de los casos recogidos en la bibliografía asocian cifras de 25OHD <10 ng/mL, se han publicado casos con niveles >20 ng/mL²⁵. Algunos trabajos de revisión de la literatura científica al respecto, realizados por agencias de investigación y calidad en Estados Unidos, concluyen que probablemente no se pueden definir umbrales precisos de 25OHD que mejoren la salud ósea en los distintos grupos de edad³, dado que la evidencia disponible es muy limitada para una asociación entre concentraciones de 25OHD y resultados en salud ósea, como el raquitismo^{44,46}.

En la población adulta, el umbral de suficiencia se ha establecido en función de la máxima supresión de las concentraciones de PTH³⁶. En el proceso de regulación del metabolismo mineral, el descenso de los niveles séricos de 25OHD, sobre todo cuando se produce una hipocalcemia y/o hipofosforemia, motiva un incremento de la síntesis de PTH que estimula la enzima 1-25 hidroxilasa para, a su vez, aumentar la síntesis del metabolito activo de la vitamina D [1-25(OH)₂D]⁴⁰. Esta correlación inversa entre los niveles de 25OHD y PTH ha llevado al establecimiento del umbral de deficiencia en la población adulta en 20 ng/mL, y el de suficiencia en 30 ng/mL³⁶. Estos datos han sido extrapolados a la población infantil por falta de suficientes trabajos de investigación pediátrica. Sin embargo, algunos estudios efectuados en niños y lactantes no los avalan, al constatar que la correlación inversa no es tan clara y que el punto de corte asociado a la máxima supresión de la PTH puede ser inferior⁴⁷⁻⁵².

Otros parámetros que podrían utilizarse como referencia para definir el umbral adecuado de vitamina D, como la disminución de fracturas o la óptima absorción de calcio, no son aplicables a niños, o bien no se dispone de datos que permitan obtener conclusiones.

En cuanto a la mejoría en la mineralización, medida por la densidad y/o el contenido mineral óseo, muy pocos ensayos clínicos (y ya antiguos) han estudiado el efecto de la suplementación con vitamina D al respecto, y los realizados no han encontrado ninguna correlación entre un determinado nivel con los mejores índices de mineralización ni tampoco un efecto de la suplementación con vitamina D mantenido a medio-largo plazo⁴⁶.

Por último, en cuanto a los resultados en salud general (nuevas funciones de la vitamina D), no existe en este momento evidencia consistente que permita utilizar este criterio para

definir nuevos umbrales de suficiencia o recomendar nuevos aportes de vitamina D, y así lo consideran también muchos autores^{1,3,27,28}.

En la actualidad, pese a toda la controversia existente, se acepta para fines científicos y clínicos el uso pragmático de 20 ng/mL como umbral de suficiencia, y por debajo de 10 ng/mL como deficiencia severa²⁵, pero la propia ESPGHAN afirma que existe una escasa evidencia respecto a la correlación de las concentraciones séricas de 25OHD con los «resultados de salud», lo que hace difícil definir la deficiencia en vitamina D únicamente en función de las concentraciones séricas de este metabolito.

Por tanto, la aproximación al diagnóstico de la deficiencia en vitamina D es un problema no resuelto y en permanente investigación.

Hipótesis de la vitamina D libre

La vitamina D es un nutriente complejo, no sólo por ser de síntesis principalmente endógena y sujeto a múltiples factores ambientales que pueden determinarla, sino también porque existen condicionantes genéticos más difíciles de conocer, con influencia en los diferentes pasos de su metabolismo, que pueden condicionar diferentes respuestas a las variaciones en la síntesis o la ingesta de ésta⁴⁴.

La proteína transportadora de vitamina D

La mayor parte de la vitamina D, en cualquiera de sus estados metabólicos, circula en sangre ligada mayoritariamente a una proteína transportadora específica (DBP), también conocida como GC-globulina, que permite la liberación de ésta en las células diana, a través del receptor transmembrana de la misma (megalin [LRP2]). Éste es un mecanismo compartido con otras moléculas lipofílicas, como los glucocorticoides (*corticosteroid-binding globulin* [CBG]), la vitamina A y las hormonas sexuales (*sex hormone-binding globulin* [SHBG]) y tiroideas. Esta proteína, de tamaño similar a la albúmina y soluble en agua, liga el 85-90% del total de 25OHD circulante y el 85% del total de 1-25(OH)₂D, aunque su afinidad por la 25OHD es mucho mayor. Sólo un pequeño porcentaje de la 25OHD circula unido a la albúmina o los quilomicrones (10-15%), que se comportarían como transportadores no específicos de molécula; su unión es más débil y la liberación más sencilla, y se difunden fácilmente a los tejidos. La afinidad de la albúmina por la vitamina D es menor que la de su proteína transportadora específica, pero la concentración plasmática de la albúmina es mayor. Menos del 1% de la vitamina D circula de forma libre en el plasma^{7,53}. La suma de esta fracción y la ligada a la albúmina constituye la denominada fracción biodisponible (figura 2).

Existen tres polimorfismos mayores para la DBP (GC1F, GC1S y GC2), que dan lugar a seis fenotipos comunes para esta pro-

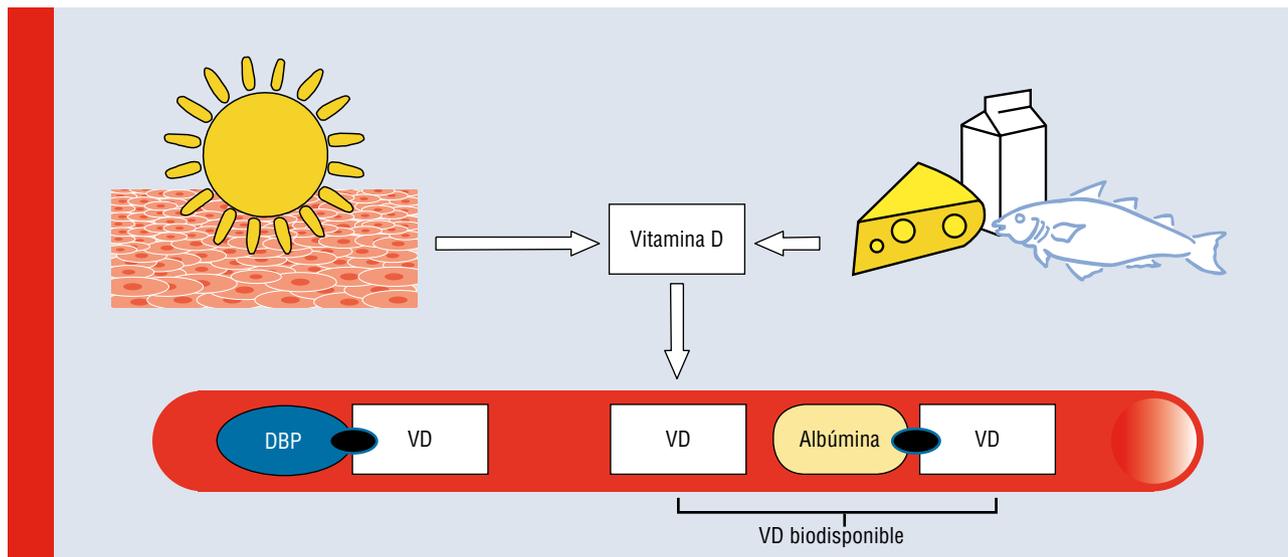


Figura 2. Transporte sanguíneo de la vitamina D. DBP: proteína transportadora de la vitamina D; VD: vitamina D

teína (Gc1S/1S, Gc 1S/2, Gc 1F/1F, Gc 1S/1F, Gc 1F/2 y Gc 2/2)⁷, los cuales presentan diferente afinidad por la vitamina D y sus metabolitos. Además, se sabe que existen diferencias raciales en cuanto al predominio de uno u otro fenotipo; así, por ejemplo, el fenotipo GC1F es el más frecuentemente encontrado en la población africana, mientras que en la europea predomina el GC1S⁵⁴. Algunos estudios recientes han investigado la relación entre los distintos fenotipos de la DBP y las concentraciones séricas de 25OHD y PTH, así como la influencia de las variaciones genéticas de esta proteína en la densidad mineral ósea (DMO), concretamente en niños y adolescentes en Finlandia, y se ha constatado que las concentraciones séricas de 25OHD fueron más altas en el grupo con fenotipo 1/1 que en el 2/2⁷; este hallazgo ya se había sugerido previamente en estudios realizados en adultos^{55,56}, considerando que el fenotipo GC2 puede tener una menor afinidad por la 25OHD. Curiosamente, los investigadores encuentran que el fenotipo 2/2 también se asoció a menores concentraciones de PTH, aunque dentro de cada fenotipo existe una correlación inversa entre las concentraciones de 25OHD y PTH. Asimismo, algunos estudios encuentran que la concentración plasmática de DBP varía según el fenotipo, y es significativamente más baja también en el fenotipo 2/2⁵⁷. Ésta podría ser la explicación al hallazgo paradójico de los niveles de PTH más bajos cuando también lo son los niveles de 25OHD: que exista más cantidad de 25OHD y 1-25(OH)₂D libre que suprima la producción glandular de PTH. La influencia de estos fenotipos en la salud ósea del individuo, medida por los índices habituales (contenido y DMO o índice de deformidad o fractura), es más controvertida; en literatura médica existe poca información concluyente, aunque algunos trabajos apuntan también diferencias al respecto⁷.

La hipótesis de la vitamina D libre atribuye la actividad biológica a las fracciones libre o biodisponible de la misma, al

difundir más fácilmente a través de la membrana celular para interactuar con receptores nucleares o citoplasmáticos, y plantea la posibilidad de que esta fracción constituya un marcador más significativo de su función. Ello explicaría que un individuo con niveles teóricamente bajos de 25OHD en suero pueda tener una funcionalidad normal de vitamina D si los niveles séricos de DBP son más bajos o tiene un fenotipo GC que determine menos afinidad de ésta por los metabolitos de la vitamina D.

Esta teoría parece tener especial interés en los aspectos relacionados con las nuevas funciones de la vitamina D y la síntesis extrarrenal de 1-25(OH)₂D, ya que la mayoría de tejidos del organismo en los que se ha demostrado actividad de la enzima 1-alfa hidroxilasa no expresan el receptor transmembrana (megalin) que facilita el transporte de la vitamina D ligada a proteínas, lo que sugiere que, especialmente a nivel extrarrenal, los tejidos pueden tener más afinidad por las formas libre y biodisponible de la vitamina D. Así, se ha comprobado en estudios realizados *in vitro* con células del sistema inmunitario (monocitos y macrófagos) una mayor capacidad de producir péptidos antibacterianos en respuesta a la 25OHD cuando los cultivos celulares presentaban menores niveles de DBP o fenotipos con menor afinidad por la vitamina D^{6,58}. Un reciente estudio⁵⁹, que revolucionó nuevamente la literatura científica sobre la vitamina D, demostró que, si bien la población afroamericana tiene niveles totales de 25OHD menores que la población blanca, la cantidad de 25OHD libre fue similar en ambos grupos; este hallazgo se correlacionó con ciertos fenotipos más frecuentes en esta población que condicionan unos menores niveles de DBP circulantes. Este hecho podría explicar que en dicha población, pese a tener niveles de 25OHD en rango de deficiencia actual, no sean más frecuentes las fracturas, y los estudios que han determinado la DMO no encuentran peores

resultados en ella. Powe et al.⁵⁹ sugieren que la incorporación de los niveles de DBP en la valoración del estatus de vitamina D mejoraría la calidad del estudio.

Determinación de la 25OHD libre

Hasta ahora la determinación de la fracción libre de vitamina D se basaba en modelos matemáticos con complejas fórmulas que incorporan coeficientes de afinidad por la DBP y la albúmina, y requieren la cuantificación de los niveles séricos totales de 25OHD y DBP. Esta metodología, desarrollada por Vermeulen et al.⁶⁰ y adaptada por Powe et al. para el cálculo de la 25OHD libre^{61,62}, es laboriosa y probablemente poco exacta, entre otras cosas precisamente por las variaciones en la afinidad que pueden presentar los diferentes fenotipos de la DBP. Recientemente ha sido comercializado un nuevo test (inmunoensayo) que permite la cuantificación directa de la 25OHD libre (Future Diagnostics BV)⁶³. En un estudio reciente, en el que se han determinado los niveles de 25OHD libre en diferentes situaciones clínicas, se han comparado ambas técnicas de determinación⁶⁴ con curiosos hallazgos, que, cuando menos, invitan a reflexionar sobre la evaluación del estatus de vitamina D que ha venido realizándose en los últimos años.

Dado que los metabolitos de la vitamina D se transportan mayoritariamente ligados a proteínas plasmáticas, en determinadas patologías en las que la síntesis proteica esté afectada podría alterarse la funcionalidad de la vitamina D. Un grupo de adultos con cirrosis hepática presentó niveles de 25OHD libre más elevados, pese a mostrar niveles totales menores de este metabolito al tener concentraciones plasmáticas más bajas de DBP y albúmina⁶⁵.

Otro aspecto de gran interés podría ser la forma en que la 25OHD libre se correlaciona con la PTH y otros marcadores de salud ósea, como la DMO. No disponemos actualmente de estudios en niños que hayan evaluado estas correlaciones; los realizados en adultos encuentran una correlación entre los niveles de 25OHD libre y la PTH similar a la encontrada con la 25OHD total^{39,59,64,65}; por tanto, algunos autores consideran que la determinación de vitamina D libre no aportaría información extraordinaria a la cuantificación de la 25OHD total, al menos en individuos sanos, y en relación con la salud ósea⁶⁵. La escasez de estudios al respecto no permite obtener conclusiones consistentes, pero la controversia vuelve a estar presente, y otros trabajos informan de lo contrario al comprobar una mejor correlación de la fracción libre con la DMO³⁹. En cualquier caso, en determinadas condiciones clínicas en las que los niveles de proteínas plasmáticas pueden estar alteradas (embarazo, cirrosis hepática, enfermedad aguda o hipoalbuminemia), puede ser especialmente interesante la determinación de la fracción libre⁶⁵.

Concretar las indicaciones de medida del estatus de vitamina D es un aspecto básico en el tema que nos ocupa; racionalizar las pruebas complementarias es indispensable en medicina,

TABLA 1

Indicaciones de evaluación del estatus de vitamina D

1. Síntomas y signos de raquitismo u osteomalacia

- Progresiva deformidad con arqueamiento de las piernas
- Deformidad de las rodillas (distancia intermaleolar >5 cm)
- Hinchazón de muñecas o uniones costocentrales
- Dolor óseo prolongado (>3 meses de duración)

2. Síntomas y signos de debilidad muscular

- Retraso en la adquisición de la marcha
- Dificultad para subir escaleras
- Miocardiopatía en un lactante

3. Anomalías relacionadas con la formación del hueso o alteraciones radiológicas

- Bajo nivel de calcio o fósforo en sangre
- Elevación de la fosfatasa alcalina
- Osteopenia o cambios raquíticos en radiología
- Fracturas patológicas

4. Enfermedades con repercusión en el metabolismo de la vitamina D

- Fallo renal crónico
- Enfermedad hepática crónica
- Síndromes con malabsorción: fibrosis quística de páncreas, enfermedad de Crohn, enfermedad celiaca
- Uso de algunos anticonvulsivantes: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina

5. Enfermedades óseas

- Osteogénesis imperfecta
- Osteoporosis idiopática juvenil
- Osteoporosis secundaria: inmovilidad, glucocorticoides, enfermedades inflamatorias

TABLA 2

Aspectos clave en el diagnóstico de la deficiencia de vitamina D

- Los niveles séricos de 25OHD son, por el momento, el marcador de consenso para el estudio del estatus de vitamina D
- No existe actualmente un umbral de deficiencia claramente establecido en la población pediátrica, considerándose cifras extrapoladas de estudios en adultos
- La forma biodisponible de la vitamina D emerge como posible fracción responsable de la actividad biológica de la misma
- Las características intrínsecas de la proteína transportadora específica de la vitamina D condicionan su fracción libre y podrían condicionar su funcionalidad
- La simple determinación de los niveles séricos de 25OHD no parece actualmente garantía de una adecuada evaluación del estatus funcional de vitamina D

para evitar la yatrogenia a los pacientes y un gasto excesivo al sistema sanitario. Lo prioritario es establecer la indicación de la prueba cuando sea estrictamente necesario y su resultado pueda condicionar la actitud posterior. De lo contrario, sólo generará más confusión al clínico. Algunas indicaciones parecen claramente establecidas²⁷ (tabla 1).

El segundo aspecto clave es utilizar la prueba diagnóstica adecuada para medir aquello que se pretende. Y en este punto, una nueva línea de investigación se encuentra en curso en re-

lación con la vitamina D, la evaluación del estatus y, por ende, el concepto de deficiencia. Conocer los niveles de su DBP, los fenotipos de ésta y los niveles de la fracción libre de 25OHD podría ser la forma adecuada de realizar esta evaluación, especialmente en relación con las nuevas funciones (no esqueléticas) que se le atribuyen y en la detección de casos especialmente susceptibles de deficiencia de vitamina D.

Incluso ahora, con nuevas preguntas pendientes de respuesta, pueden definirse algunos conceptos clave (tabla 2) y, con ellos, una llamada a la reflexión y el estudio, que permita la adecuada toma de decisiones y evite procedimientos y medidas innecesarias en cuanto a pruebas, profilaxis y tratamientos.

Agradecimientos

Al Dr. Fernando Santos Rodríguez, por la revisión final del manuscrito.

Este trabajo recibió financiación del Grupo de Investigación en vitamina D: Ayuda GRUPIN 14-020 de la Consejería de Economía del Principado de Asturias (Fondos FEDER). Fundación Nutrición y Crecimiento. Fundación Sánchez Villares: XVIII Convocatoria de Ayudas a la Investigación Clínica y Epidemiológica en Pediatría (año 2015). ■■■

Bibliografía

- Ross C, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know. *J Am Diet Assoc.* 2011; 111: 524-527.
- Sattar N, Welsh P, Panarelli M, Forouhi NG. Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility. *Lancet.* 2012; 379: 95-96.
- Health Quality Ontario. Clinical utility of vitamin D testing: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2010; 10(2): 1-93.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006; 116: 2.062-2.072.
- Morris HA. Vitamin D: a hormone for all seasons-how much is enough? Understanding the new pressures. *Clin Biochem Rev.* 2004; 25: 21-32.
- Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 144: 132-137.
- Pekkinen M, Saarnio E, Viljakainen HT, Kokkonen E, Jakobsen J, Cashman K, et al. Vitamin D binding protein genotype is associated with serum 25OHD and PTH concentrations, as well as bone health in children and adolescents in Finland. *PLoS One.* 2014; 9: e87292.
- Martínez V, Moreno JM, Dalmau J; Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr.* 2012; 77(1): 57.e1-57.e8.
- Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010; 235(9): 1.034-1.045.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 353-373.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(6): 2.017-2.029.
- Battault S, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. Vitamin D metabolism, functions and needs from science to health claims. *Eur J Nutr.* 2013; 52: 429-441.
- Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer.* 2002; 94: 1.867-1.875.
- Ponsonby AL, McMichael A, Van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology.* 2002; 181-182: 71-78.
- Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998; 352: 709-710.
- Garland CF, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health.* 2006; 96: 252-261.
- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 362-371.
- Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2.287-2.288.
- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006; 134: 1.129-1.140.
- Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1.717S-1.720S.
- Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001; 358: 1.500-1.503.
- Matheu V, Back O, Mondoc E, Issazadeh-Navikas S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: 585-592.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266-281.
- Instituto Nacional del Cáncer. Vitamina D y prevención del cáncer. 2013 [consultado el 24 de abril de 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/dieta/hoja-informativa-vitamina-d>
- Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56(6): 692-701.
- Milner JD, Stein DM, McCarter R, Moon RY. Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk food allergy and asthma. *Pediatrics.* 2004; 114: 27-32.
- Shaw NJ, Mughal MZ. Vitamin D and child health (II): extraskeletal and other aspects. *Arch Dis Child.* 2013; 98: 368-372.
- Brannon PM. Key questions in Vitamin D research. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012; 72: 154-162.
- Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D, et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials.* 2012; 33(1): 159-171.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Cauley JA, McGowan J. The Women's Health Initiative calcium-vitamin D trial: overview and baseline

- characteristics of participants. *Ann Epidemiol*. 2003; 13 Supl 9: 98-106.
31. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 354: 684-696.
 32. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007; 115: 846-854.
 33. LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, Brzyski R, Cauley JA, Cummings SR, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64: 559-567.
 34. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 451-459.
 35. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008; 122: 1.142-1.152.
 36. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*. 2005; 135(2): 317-322.
 37. Hollis BW, Wagner CL, Kratz A, Sluss PM, Lewandrowski KB. Normal serum vitamin D levels. Correspondence. *N Engl J Med*. 2005; 352(5): 515-516.
 38. Glade MJ. Vitamin D: health panacea or false prophet? *Nutrition*. 2013; 29(1): 37-41.
 39. Johnsen MS, Grimnes G, Figenschau Y, Torjesen PA, Almås B, Jorde R. Serum free and bio-available 25-hydroxyvitamin D correlate better with bone density than serum total 25-hydroxyvitamin D. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014; 74(3): 177-183.
 40. Hashemir S, Larijani B, Adibi H, Sedaghat M, Pajouhi M, Bastan-Hagh MH, et al. The status of biochemical parameters in varying degrees of vitamin D deficiency. *J Bone Miner Metab*. 2006; 24: 213-218.
 41. LeFevre ML. US Preventive Services Task Force. Screening for vitamin D deficiency in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015; 162: 133-140.
 42. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(11): 3.989-3.995.
 43. Fu L, Yun F, Oczak M, Wong BY, Vieth R, Cole DE. Common genetic variants of the vitamin D binding protein (DBP) predict differences in response of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] to vitamin D supplementation. *Clin Biochem*. 2009; 42(10-11): 1.174-1.177.
 44. Greer FR. Defining vitamin D deficiency in children: beyond 25-OH vitamin D serum concentrations. *Pediatrics*. 2009; 124(5): 1.471-1.473.
 45. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington (DC): National Academies Press (US), 1997.
 46. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Pui L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007; 158: 1-235.
 47. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158: 531-537.
 48. Das G, Crocombe S, McGrath M, Berry JL, Mughal MZ. Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 569-572.
 49. Marwaha RK, Tandon N, Reddy DR, Aggarwal R, Singh R, Sawhney RC, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy school children in northern India. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82: 477-482.
 50. Ziegler EE, Hollis BW, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D deficiency in breastfed infants in Iowa. *Pediatrics*. 2006; 118: 603-610.
 51. Alonso A, Rodríguez J, Carvajal I, Prieto MA, Rodríguez RM, Pérez AM, et al. Collaborative Group on Prophylaxis with Vitamin D in Asturias. Prophylactic vitamin D in healthy infants: assessing the need. *Metabolism*. 2011; 60: 1.719-1.725.
 52. Alonso MA, Pallavicini ZF, Rodríguez J, Avello N, Martínez-Cambor P, Santos F. Can vitamin D status be assessed by serum 25OHD in children? *Pediatr Nephrol*. 2015; 30(2): 327-332.
 53. Haddad JG. Plasma vitamin D-binding protein (Gc globulin): multiple tasks. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995; 53: 579-582.
 54. Holick MF. Bioavailability of vitamin D and its metabolites in black and white adults. *N Engl J Med*. 2013; 369(21): 2.047-2.048.
 55. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, Van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*. 2010; 376: 180-188.
 56. Fang Y, Van Meurs JB, Arp P, Van Leeuwen JP, Hofman A, Pols HA, et al. Vitamin D binding protein genotype and osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2009; 85: 85-93.
 57. Lauridsen AL, Vestergaard P, Hermann AP, Brot C, Heickendorff L, Mosekilde L, et al. Plasma concentrations of 25-hydroxy-vitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D are related to the phenotype of Gc (vitamin D-binding protein): a cross-sectional study on 595 early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*. 2005; 77: 15-22.
 58. Chun RF, Lauridsen AL, Suon L, Zella LA, Pike JW, Modlin RL, et al. Vitamin D-binding protein directs monocyte responses to 25-hydroxy- and 1, 25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(7): 3.368-3.376.
 59. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med*. 2013; 369(21): 1.991-2.000.
 60. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 3.666-3.672.
 61. Powe CE, Ricciardi C, Berg AH, Erdenesanaa D, Collerone G, Ankers E, et al. Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *J Bone Miner Res*. 2011; 26: 1.609-1.616.
 62. Denburg MR, Kalkwarf HJ, De Boer IH, Hewison M, Shults J, Zemel BS, et al. Vitamin D bioavailability and catabolism in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28(9): 1.843-1.853.
 63. Schwartz JB, Lai J, Lizaola B, Kane L, Weyland P, Terrault NA, et al. Variability in free 25(OH) vitamin D levels in clinical populations. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 144: 156-158.
 64. Schwartz JB, Lai J, Lizaola B, Kane L, Markova S, Weyland P, et al. A comparison of measured and calculated free 25(OH) vitamin D levels in clinical populations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(5): 1.631-1.637.
 65. Aloia J, Dhaliwal R, Mikhail M, Shieh A, Stolberg A, Ragolia L, et al. Free 25(OH) D and calcium absorption, PTH, and markers of bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(11): 4.140-4.145.