



# **INDICACIONES PARA LA DETERMINACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D**

Enero de 2015



### **RECOMENDACIONES:**

- 1) En pacientes con enfermedades crónicas preexistentes que afectan al metabolismo de la vitamina D está indicada la determinación de niveles de 25-hidroxi Vitamina D. Si fuera necesario el aporte de suplementos, se considera adecuada la solicitud de niveles séricos cada 4 meses hasta ajustar dosis
- 2) La determinación de 1,25-dihidroxi Vitamina D está raramente indicada. Debe ser limitada a pacientes con sospecha de anomalía en la actividad de 1-alfa-hidroxilasa (ej. afectación tubular renal generalmente en estadios avanzados (4-5) de enfermedad renal crónica ERC, exceso de 1-alfa-hidroxilasa (ectópica), por ejemplo en sarcoidosis, etc...
- 3) En población general sin patología relacionada con el metabolismo de la vitamina D, no se aconseja la determinación de niveles séricos de 25-hidroxi Vitamina D. En aquellos casos que se considere indicado, se acepta tratar con dosis bajas de suplementos de Vitamina D3 (colecalfiferol), sin necesidad de realizar determinaciones previas de niveles séricos.

### **EQUIPO DE TRABAJO:**

- Carmen Mar Medina, coordinadora, Laboratorio, Hospital Galdakao-Usansolo
- Pedro Aranegi Lasuen Medicina Interna Hospital Universitario Donostia
- Jose Luis Balentziaga Muñoz, Médico de Familia, Centro de Salud Landako, Durango
- Ricardo San Vicente Blanco, Médico de Familia, Centro de Salud Zumarraga
- Jose Ramón Furundarena Salsamendi, Hematología Hospital Universitario Donostia
- José Asua Batarrita, Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba. Dpto de Salud, Gob Vasco
- Gustavo Cilla Eguiluz, Microbiología Hospital Universitario Donostia
- Miguel Sanchez Fernandez, Urgencias Hospital Galdakao-Usansolo
- Jose Luis Mirabel Gil, Laboratorio Hospital Universitario Araba

### **REVISORES EXTERNOS:**

- Mikel Aldamiz-Echebarria San Sebastian. Medicina Interna, Hospital Universitario Araba
- Gonzalo Fernando Maldonado Castro. Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Araba
- Javier Arostegui Lavilla. Reumatología, Hospital Universitario Cruces
- Iñigo Aizpurua Imaz. Centro vasco de Información de Medicamentos, Cevime. Dpto de Salud, Gob Vasco

Versión 31 de enero de 2015

Revisión prevista: enero 2018

## Índice

	<u>Página</u>
1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. OBJETIVO .....	5
3. METODOLOGÍA.....	5
4. BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA: .....	6
5. DATOS MÁS RELEVANTES EN LA LITERATURA REVISADA.....	6
6. RECOMENDACIONES .....	8
7. BIBLIOGRAFÍA.....	10

## 1. INTRODUCCIÓN

En el año 2009 Osakidetza puso en marcha el Plan Director de Laboratorios. Posteriormente se creó un “Grupo de Trabajo para la Gestión de la Demanda”, que tiene como misión analizar los aspectos relacionados con las solicitudes de pruebas analíticas y las evidencias que las soportan y establecer recomendaciones para realizar una práctica clínica efectiva y eficiente.

Este equipo ha establecido un plan de trabajo por el que se abordan una a una las pruebas de laboratorio consideradas prioritarias de analizar. Este es el segundo documento de recomendaciones, tras el publicado en diciembre 2012 sobre “Utilización de las pruebas de función tiroidea en la práctica clínica” (1).

La utilización del test de determinación sérica de Vitamina D (Vitamina D 25-OH), ha experimentado un notable incremento en todo el mundo en los últimos años (2). Entre los años 2011 y 2013, el número de determinaciones solicitadas en el ámbito de Osakidetza se ha duplicado, alcanzando un gasto anual de más de 600.000 euros. Esto sitúa la determinación de Vitamina D 25-OH entre los diez parámetros habituales de laboratorio que más coste suponen a la CAPV.

## 2. OBJETIVO

Analizar el uso apropiado de la determinación sérica de la Vitamina D en adultos mayores de 18 años y realizar recomendaciones para su solicitud basadas en la evidencia científica.

No se incluyen recomendaciones para niños ni mujeres embarazadas.

## 3. METODOLOGÍA

El equipo se ha reunido en varias ocasiones. Inicialmente para conocer la situación, determinar el alcance del proyecto, acordar los métodos de trabajo y posteriormente se ha ido trabajando sobre las evidencias encontradas y consensuando las recomendaciones resultantes.

#### **4. BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA:**

Se hicieron búsquedas en las bases bibliográficas: UpToDate, Dynamed, Trip Database, Center for Reviews and Dissemination (CRD) y Cochrane Library, empleando los siguientes términos: MeSH y texto libre Vitamin D y Vitamin D Deficiency y deficienc\* OR insuficienc\* OR low\* en texto libre, con fecha de cierre de la búsqueda el 10 de Abril de 2014. Además se han incorporado estudios relevantes publicados posteriormente. Las estrategias de búsqueda se detallan en el anexo 1.

#### **5. DATOS MÁS RELEVANTES EN LA LITERATURA REVISADA**

Una revisión sistemática reciente (3) de estudios de cohortes observacionales y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) ponen de manifiesto (en base a datos de 73 cohortes observacionales, con 849.412 pacientes y 66.511 muertes, con un seguimiento medio de entre 0,3 y 29 años), que los niveles bajos de vitamina D sérica (tercio inferior vs tercio superior de la distribución de niveles basales de Vitamina D) podrían relacionarse con una mayor mortalidad global RR 1,35 (1,22 – 1,49).

Sin embargo, en el análisis de riesgo de sesgo evaluado por los autores, 65 de los estudios tenían un riesgo medio o alto de sesgo (24 riesgo alto y 41 medio, y todos ellos riesgo de selección de participantes), lo que hace que los resultados obtenidos no sean definitivos.

Este mismo estudio realiza un metaanálisis de 22 ECA de tratamiento de pacientes con suplementos de Vitamina D (con 30.716 pacientes y 5114 muertes). El tratamiento con Vitamina D (en general) no disminuye significativamente la mortalidad, aunque el subgrupo de los tratados con Vitamina D3 tuvieron un riesgo menor de muerte RR 0,89 (0,80 – 0,99). Como en el caso anterior, también en los estudios incluidos en este meta-análisis se encontró riesgo de sesgo en muchos de ellos (Siete ensayos tenían un alto riesgo de sesgo para el cegamiento de la evaluación de resultados y ocho tenían un alto sesgo en completar datos de resultado)

Otra revisión sistemática reciente (4), en la que realiza una recopilación de la información de varias revisiones sistemáticas y metaanálisis (umbrella

revisión), identifica 107 revisiones sistemáticas y 74 metaanálisis de estudios observacionales de niveles basales de Vitamina D, así como 87 metaanálisis de ECAs de suplementos de Vitamina D y su correlación con 137 morbilidades, sin poder extraer conclusiones robustas sobre el papel del déficit de Vitamina D sérico ni sobre el efecto beneficioso de la suplementación. Resultados también poco robustos se obtienen en una RS Cochrane que analiza el valor de los suplementos de Vitamina D (con o sin calcio) en el riesgo de fracturas en mujeres postmenopausicas y varones ancianos (5)

Por último, otra revisión sistemática publicada en 2013 (6) basada en 14 estudios observacionales con 194.932 pacientes, concluye que el tratamiento con 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitrol) y análogos se asocia con una reducción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica (RR 0.73, 95% IC 0.65 a 0.82;  $I^2=97\%$ ; 13 estudios), sobre todo en aquellos que sufren hiperparatiroidismo secundario. Al tratarse de datos obtenidos de estudios observacionales, estos hallazgos deben ser también valorados con precaución.

En el momento actual, no hay consenso sobre el nivel umbral de 25-OH Vitamina D sérica por debajo del cual debemos de iniciar el tratamiento ni tampoco el nivel diana de Vitamina D óptimo que debemos alcanzar con el mismo. Además, la determinación del test sérico de Vitamina D tiene una importante limitación, con una variación inter-ensayo que puede superar el 20% a niveles séricos bajos, según los datos del programa DEQAS (Vitamin D External Quality Assessment Scheme) y una variación intra-ensayo de hasta el 10% y una clara falta de transferibilidad entre los ensayos rutinariamente utilizados. Esto dificulta la utilización de puntos de corte para definir el déficit de Vitamina D (7,8,9,10)

## 6. RECOMENDACIONES

### 1. POBLACIÓN CON ENFERMEDADES CRÓNICAS PREEXISTENTES QUE AFECTAN AL METABOLISMO DE LA VITAMINA D (6,8,11)

- Pacientes con enfermedad renal crónica
- Pacientes con Osteoporosis de cualquier causa, osteopenia u osteomalacia
- Síndromes con Malabsorción de cualquier causa (incluida cirugía bariátrica)
- Pacientes con enfermedad hepática crónica
- Pacientes con hipo o hipercalcemia/ hiperfosfatemia de cualquier causa
- Pacientes con hipo o hiperparatiroidismo
- Enfermedades con toma de fármacos que interfieran en la absorción y/o metabolismo de la Vitamina D: Carbamazepina, Cimetidina, Colesteramina, Colestipol, diuréticos tiazídicos, Fenitoina, Fenobarbital y Valproato.
- Niveles inexplicadamente altos de Fosfatasa alcalina sérica
- Pacientes tomando dosis altas de Vitamina D (> 2000 UI/ día) durante periodos prolongados (> 6 meses) o que presenten síntomas sugerentes de toxicidad a Vitamina D.

→ **En estos pacientes está indicada la determinación de niveles de 25-hidroxi Vitamina D.** Si fuera necesario el aporte de suplementos, se considera adecuada la solicitud de niveles séricos cada 4 meses hasta ajustar dosis (12,13).

→ **La determinación de 1,25-dihidroxi Vitamina D está raramente indicada.** Debe ser limitada a pacientes con sospecha de anomalía en la actividad de 1-alfa-hidroxilasa (ej. afectación tubular renal generalmente en estadios avanzados (4-5) de enfermedad renal crónica ERC, exceso de 1-alfa-hidroxilasa (ectópica), por ejemplo en sarcoidosis, etc... (11)



## **2. POBLACIÓN GENERAL SIN PATOLOGÍA RELACIONADA CON EL METABOLISMO DE LA VITAMINA D**

### **A. Dentro de la población general, se han descrito grupos de riesgo elevado de déficit de Vitamina D (7,11,13):**

- Personas con piel morena
- Pacientes obesos (IMC >30)
- Pacientes con hospitalizaciones repetidas y/o prolongadas
- Ancianos polimedicados o ingresados en residencias asistidas, sobre todo aquellos con limitación de la movilidad

→ **En los pacientes de la población general incluidos en grupos de riesgo, no está aconsejado determinar niveles séricos de vitamina D (2,7,10)**

Dado que la suplementación con Vitamina D con dosis bajas de Colecalciferol (Vitamina D3) es segura y probablemente beneficiosa (3,13), en aquellos casos que se considere indicado, se acepta tratar con suplementos de Vitamina D, sin necesidad de realizar determinaciones previas de niveles basales de 25-OH Vitamina D (11,12).

### **B. Población general sin factores de riesgo**

→ **No existe ninguna evidencia que apoye la determinación de niveles séricos de Vitamina D en población general sin riesgo (14,15).**

Estas sugerencias deben ser utilizadas con precaución, siendo siempre prioritario el buen juicio clínico, a la hora de su aplicación y toma de decisiones

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Utilización de las pruebas de función tiroidea en la práctica clínica. Recomendaciones. <https://www.osakidetza.net/sites/Intranet/es/salud-apoyo/plan-director-laboratorios/proyectos/Paginas/default.aspx>
2. B.C. Guidelines and Protocols Advisory Committee. Vitamin D Testing Protocol. Effective Date: October 1, 2010. Revised June 1, 2013
3. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezoba A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348:g1903 doi: 10.1136/bmj.g1903 (Published 1 April 2014)
4. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035 doi: 10.1136/bmj.g2035 (Published 1 April 2014)
5. Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub4.
6. Duranton F, Rodriguez-Ortiz ME, Duny Y, Rodriguez M, Daures JP, Argiles A. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Nephrology* 2013; 37(3): 239-248
7. OHTAC Recommendation. Clinical Utility of Vitamin D Testing. Presented to the Ontario Health Technology Advisory Committee in November 2009, February, and May 2010. Revised June 2010. Disponible en:  
[http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/tech/recommend/rec\\_vitamin%20d\\_201002.pdf](http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/tech/recommend/rec_vitamin%20d_201002.pdf)
8. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage judicieux de 14 analyses biomédicales. Rapport rédigé par Faiza Boughrassa et Alicia Framarin avec la collaboration du Comité d'experts sur la pertinence-OPTILAB. Montréal, Québec : INESSS; 2014. 33p
9. Ajuria-Morentin I., Mar-Medina C., Bereziartua-Urbieta E., Izquierdo Quirce F., Valladares-Gomez C., Crespo-Picot E and Torres J. Lack of transferability between different immunoassays and LC-MS/MS for total 25-hydroxyvitamin D measurement and disagreement defining deficiency *Scand J Clin Lab Invest.* 2013 Feb;73(1):82-6
10. Rapport d'évaluation technologique. Utilité clinique du dosage de la

vitamine D. Service évaluation des actes professionnels. Haute Autorité de santé. Octobre 2013. Available from:

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/utilite\\_clinique\\_du\\_dosage\\_de\\_la\\_vitamine\\_d\\_-\\_rapport\\_devaluation.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_rapport_devaluation.pdf)

11. Toward Optimized Practice (TOP) Working Group for Vitamin D. Guideline for Vitamin D Testing and Supplementation in Adults. Edmonton, AB: Toward Optimized Practice. 2012 Oct.
12. Hanley DA, Cranney A, Jones G, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ*, 2010; 182: E610-E618.
13. Medical Advisory Secretariat. Clinical utility of vitamin D testing: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2010 Feb [cited 2012 09 25]; 10(2) 1-95. Disponible en: [http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev\\_vitamin\\_d\\_201002.pdf](http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_vitamin_d_201002.pdf)
14. Hathcock JN, Shao A, Vieth R., et al. Risk assessment for vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*, 2007; 85:6-18.
15. Agirrezabala JR, Aizpurua I, Albizur M, Alfonso I, Armendariz M, Barrondo S, Bengoa A, Domingo S, Etxeberria A, Fernández J, Fernández S, Gabilondo I, Gil L, Giménez AI, Gómez N, Iglesias JJ, Iribar J, Iturralde J, Jaio N, Lekue I, López MJ, Martínez J, Mendizabal A, Mozo C, Olloquiegi E, Ruiz de Velasco E, Sainz de Rozas R, Valverde E. Vitamina D: evidencias y controversias. *INFAC* vol 20, nº 2, 2012. Departamento de Sanidad y Consumo. Eusko Jaurlaritza/ Gobierno Vasco.