

Mujeres posmenopáusicas y suplementación de vitamina D

Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. Ann Intern Med 2012;156:425-437.

GALLAGHER JC, SAI A, TEMPLIN T, SMITH L.

Nivel de evidencia: I

Resumen. Este estudio randomizado controlado con placebo, siguió por un año, 163 mujeres posmenopáusicas blancas con deficiencia de vitamina D. Los investigadores tuvieron como objetivo estudiar los efectos del aumento de la dosis oral de vitamina D3 en los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) y hormona paratiroidea (PTH) en mujeres posmenopáusicas blancas con deficiencia de vitamina D (niveles de 25-OH-D $\leq$ 50 nmol/L) con adecuada ingesta de calcio. Las mujeres fueron randomizadas a placebo o vitamina D (400, 800, 1.600, 2.400, 3.200, 4.000 o 4.800 UI, una vez al día) con suplemento de calcio.

Los resultados primarios fueron niveles de 25-OH-D y PTH, a los seis y doce meses. La media basal de niveles de 25-OH-D fue de 39 nmol/L. La dosis respuesta usualmente se sostuvo alrededor de 112 nmol/L en pacientes con más de 3.200 UI/d de vitamina D. La dosis dietaria recomendada de vitamina D3 para alcanzar un nivel de 25-OH-D mayor de 50 nmol/L fue de 800 UI/d, aunque un modelo de efectos mixtos predijo la misma respuesta con dosis mayores de 600 UI/día.

Los niveles de 25OH-D en mujeres obesas fueron 17.8 nmol/L más bajas comparadas con mujeres de índice de masa corporal normal. Estos hallazgos pueden ser útiles como una guía para los estimados de RDA (definidos como los adecuados para 97.5% de la población) para vitamina D3, pero no puede generalizarse para otros grupos de edad o mujeres con condiciones comorbidas.

Comentario. Los niveles promedio en suero de 25 OH-D en adultos sanos en EE.UU., que

no toman suplementos de vitamina D o experiencias extensas de exposición al sol, es de 20 ng/ml (50 nmol/L) o menos, un valor por debajo que se ha demostrado con trastorno de la función esquelética y muscular.

Por lo tanto, muchos sino la mayoría de adultos sanos, se pueden beneficiar de la suplementación de vitamina D. Controversia o al menos incertidumbre, existe acerca del apropiado blanco de los niveles séricos de 25-OH-D. El reporte del 2010 del Instituto de Medicina (IOM) sugirió que el blanco de 20 ng/ml fue apropiado para adultos sanos.¹ Esta recomendación está basada en la limitada evidencia disponible documentando reducción del riesgo de fractura en ensayos prospectivos randomizados. Es también consistente con la limitada evidencia de reducción de frecuencia de caídas o incidencia de cáncer donde los niveles séricos alcanzados en los grupos tratados fueron cerca de 20 ng/ml.^{2,3} Estudios transversales con resultados fisiológicos sugieren que los niveles séricos de 30 ng/ml pueden ser un objetivo razonable.

A pesar del objetivo escogido, tenemos muy poca evidencia acerca de la dosis de suplemento de vitamina D, requerida para lograr que la mayoría alcancen ese nivel.

El estudio de Gallagher y col., nos da información importante para dirimir esta pregunta. En un estudio de diseño cuidadoso dosis-rango en mujeres posmenopáusicas sanas, los valores basales están en el rango entre 8 ng/ml y 20 ng/ml. Suplementos diarios de 800 UI de vitamina D (y los resultados extrapolados de 600 UI/d) resultaron en unos niveles séricos de 25 OH-D de 20 ng/ml en más del 95% de los sujetos, consiste con la recomendación de la IOM. Unos

niveles séricos de 30 ng/ml se alcanzó por la mayoría de los sujetos con una dosis diaria de 1.600 UI. Un pequeño aumento adicional en 25 OH-D ocurrió con ingestas mayores de 2.400 UI diarias. Fue evidente la variación sustancial en niveles séricos por toma individual de la misma dosis; los valores de 25 OH-D en sujetos tomando 800 UI diarios se movieron entre 20 ng/ml y 50 ng/ml. Como se esperaba, los niveles de 25 OH-D mientras recibían suplemento fueron modestamente menores en sujetos obesos, pero todos los individuos obesos alcanzaron niveles séricos de 20 ng/ml con 1.600 UI/día.

Los datos de Gallagher et al. no resuelven la incertidumbre del objetivo óptimo de la 25 OH-D o la dosis óptima del suplemento. Podemos aprender que el aumento de los niveles séricos mayores de 30 ng/ml es clínicamente benéfico. Muchos estudios observacionales demuestran una correlación entre disminución de niveles de 25-OH-D y muchos problemas médicos.⁴ Sin embargo un meta-análisis reciente sugiere que la relación entre 25 OH-D y mortalidad es en forma de U con el aumento progresivo en el riesgo de muerte observada con valores mayores de 50 ng/ml.⁵ Los datos de Gallagher y col. respaldan la recomendación hecha en la declaración de posición de la NAMS 2010, de dar suplementos de 800 UI a 1000 UI de vitamina D diariamente.⁶ Esta es una posición razonable hasta que tengamos evidencia sólida que alcanzando más altos niveles séricos se logre un beneficio clínico. Aún con la dosis más modesta evaluada por Gallagher y col., algunos pacientes experimentaron hipercalcemia e hipercalcemia, agregando un elemento importante de cuidado con el uso de dosis altas de vitamina D.

En mi opinión, los datos de Gallagher y col. también agregan apoyo al sentimiento que la medición rutinaria de 25 OH-D no es necesaria ni justificada en la mayoría de adultos sanos. El pretexto probablemente es que valores más altos que bajos van a ser hallados en adultos sanos y que una ingesta diaria de 800 a 1000 UI/día van a resultar en valores serios en el rango actual esperado de 20 ng/ml a 50 ng/ml, virtualmente en todos los adultos. La medición es apropiada en paciente con problemas confusos tales como cirugía gástrica o pequeñas anormalidades intestinales, drogas que aumenten la

depuración hepática de vitamina D (medicaciones antiguas anticonvulsivas, cimetidina), y pacientes con desórdenes del metabolismo del calcio como el hiperparatiroidismo.

Se ha disparado el entusiasmo entre los médicos para el uso, y potenciales beneficios de altas dosis de suplementos vitamina D, han superado la evidencia disponible que apoya su utilidad.

La recomendación a nuestros pacientes debe ser basada en evidencia sólida, no en esperanzas o hipótesis. Necesitamos más estudios tales como uno que examine la practicidad de estos temas, y entonces, es necesario poner más atención a esos resultados.

Michael R. McClung, MD, FACP
Director, Oregon Osteoporosis Center
Portland, OR

Referencias

1. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. 2010. Available at: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/DRI-Values.aspx>. Accessed May 17, 2012.
2. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-351.
3. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-1591.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
5. Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010;92:841-848.
6. The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:25-54.