

# Vitamina D y función muscular

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2019000100001>

**Quesada Gómez JM<sup>1,2</sup>, Sosa Henríquez M<sup>3,4</sup>**

1 Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición - Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) - Hospital Universitario Reina Sofía - Córdoba (España)

2 Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES) - Instituto de Salud Carlos III - Madrid (España)

3 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Las Palmas de Gran Canaria (España)

4 Hospital Universitario Insular - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria (España)

En 1922, en la Universidad Johns Hopkins de Baltimore, el profesor McCollum descubrió un factor, desde entonces denominado vitamina D siguiendo el orden alfabético de las otras vitaminas identificadas hasta el momento, capaz de curar el raquitismo en niños y la osteomalacia en adultos. Enfermedades en las que, como sabemos desde las primeras descripciones científicas publicadas en Londres a mediados del siglo XVII, se asocia la afectación muscular consistente en debilidad e hipotonía generalizada a la afectación ósea, característica principal de la misma. Por tanto, desde el descubrimiento de la vitamina D, esta se ha asociado no solo a la salud ósea sino también a la salud muscular<sup>1</sup>. Paradójicamente, en la actualidad no hay consenso sobre los efectos beneficiosos potenciales de la suplementación con vitamina D en la función muscular, el equilibrio y los riesgos de caídas, situación destacada en el último metaanálisis publicado por Bolland *et al.*<sup>2</sup>, quienes revisan en 81 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que incluyen 53.537 participantes el efecto de la vitamina D sobre fracturas y caídas como resultado primario. Los análisis agrupados mostraron que la suplementación con vitamina D no tenía efecto sobre las caídas (37 ECA; n=34.144; RR=0,97; intervalo de confianza -IC- del 95%: 0,93 a 1,02), por lo que los autores concluyeron que “la suplementación con vitamina D no ejerce efectos significativos en caídas”, y afirmando que “potenciales ensayos futuros probablemente no alterarán esas conclusiones, y que, por lo tanto, hay poca justificación para el uso de suplementos de vitamina D para mantener o mejorar la salud músculo-esquelética, indicando que las guías clínicas deben reflejar estos hallazgos”<sup>2</sup>. A partir de esta publicación, muchos médicos y pacientes podrían concluir engañosamente que pueden dejar de prescribir o tomar suplementos de vitamina D, lo cual es un mensaje potencialmente peligroso, dada la prevalencia elevada de deficiencia de vitamina D en España<sup>3</sup>.

La pérdida de fuerza y/o función muscular, la miopatía invalidante grave de predominio proximal con dolor esquelético o muscular difuso en adultos, la atrofia muscular generalizada y anomalías electromiográficas, tales como unidad motora polifásica, potenciales con duración acortada y amplitud disminuida, afectación de atrofia de la fibra muscular tipo II (de contracción rápida) y notable infiltración grasa, son hallazgos en el déficit severo y sostenido de vitamina D, en la insuficiencia renal grave, o en la ausencia congénita del gen CYP27B1

por incapacidad de síntesis adecuada de 1,25 dihidroxi-vitamina D (1,25DHCC), metabolito hormonalmente activo del sistema endocrino de la vitamina D, con mejoría rápida de la función muscular después de la suplementación con vitamina D ó 1,25DHCC a dichos pacientes. Se pueden observar cambios más sutiles en la función muscular en sujetos con deficiencia de vitamina D menos grave y quizás menos crónica<sup>4</sup>.

Gómez Alonso *et al.*<sup>5</sup>, publican en este número un artículo en el que observan que en los pacientes de ambos sexos de la cohorte EVOS (*European Study of Vertebral Osteoporosis*) que mantienen niveles séricos de calcidiol superiores a 20 ng/mL presentan mayor fuerza muscular de agarre en las manos, mantenimiento de actividades cotidianas y menores pérdidas de densidad mineral ósea en la cadera, medida por densitometría en la extremidad proximal del fémur<sup>5</sup>, efectos beneficiosos constatados que constituyen la novedad de este estudio. Los mecanismos de acción de la vitamina D en la biología muscular y el impacto de su deficiencia muestran que es plausible un posible vínculo entre músculo y vitamina D<sup>6</sup>.

De hecho, estudios observacionales muestran una correlación entre el estado deficiente de vitamina D y fragilidad, debilidad muscular o fatiga y caídas. Mientras un metaanálisis de 15 estudios de intervención realizados en un total de 2.866 participantes no reveló una mejoría significativa en la fuerza de agarre de la mano o en las pruebas de marcha<sup>7</sup>, otros metaanálisis mostraron un efecto beneficioso discreto sobre la fuerza muscular y el equilibrio<sup>8</sup>, o tan solo evidenciaron beneficios en personas con los niveles de 25 hidroxivitamina D (25OHD) más bajos (<10 ng/mL)<sup>9</sup>. Beaudart *et al.* tampoco encontraron efecto en la masa muscular, pero observaron un pequeño efecto positivo en la fuerza muscular en pacientes mayores de 65 años con deficiencia en vitamina D (<12 ng/mL)<sup>10</sup>. Estos datos están avalados con estudios en pacientes con deficiencia grave en vitamina D en los cuales la administración de vitamina D mejoran los síntomas de fatiga, cansancio y dolor, y la recuperación de energía después del ejercicio físico demostrada *in vivo* por técnicas de espectrometría de resonancia magnética nuclear<sup>11</sup>. Algunos estudios de intervención demuestran que la administración de 800-1.000 UI de vitamina D<sub>3</sub> por día, o algo más de su equivalente semanal, mejora la fuerza y el equilibrio en ancianos con deficiencia en vitamina D<sup>12-14</sup>.



Además de la función, disponemos de múltiples estudios observacionales que relacionan la deficiencia en vitamina D con la fragilidad y la incidencia de caídas. Así, un análisis de 18 estudios reveló una *odds ratio* (OR) de caídas significativamente mayor de 1,23–1,44 para sujetos con concentraciones de 25OHD por debajo de 10–20 ng/mL<sup>15</sup>.

La fuerza muscular (especialmente de músculo proximal) puede mejorar modestamente con la suplementación con vitamina D en ancianos con niveles séricos de 25OHD <12 ng/mL<sup>16</sup>. De acuerdo con este concepto, la suplementación durante 9 meses con 1.000 UI de vitamina D<sub>3</sub> diarias disminuyeron significativamente las primeras caídas y el total de las mismas en más del 50% de los pacientes<sup>13</sup>.

Varios ensayos han examinado el efecto de la suplementación con vitamina D en las tasas de caídas. Un metaanálisis de 9 ECA mostró que la suplementación diaria de menos de 600 UI de vitamina D no fue eficaz, mientras que la administración de entre 700 y 1.000 UI disminuyó significativamente el riesgo de caídas<sup>17</sup>.

En una revisión Cochrane se concluyó que la suplementación con vitamina D redujo el riesgo de caídas en pacientes institucionalizados (RR=0,63; IC del 95%: 0,46–0,85)<sup>18</sup>. En sujetos ambulatorios, la suplementación con vitamina D no redujo el riesgo de caídas en un metaanálisis de todos los ECA combinados (RR=0,57; IC del 95%: 0,37–0,89), sino que redujo el riesgo de caídas en cuatro estudios que seleccionaron pacientes con niveles más bajos de vitamina D (los cuatro estudios tuvieron puntos de corte de <12, <20, <24 y <31 y ng/mL; índice de riesgo=0,70; IC del 95%: 0,56 a 0,87). La reducción del 30% en el riesgo de caídas en estos estudios (índice de riesgo=0,70; IC del 95%: 0,56 a 0,87) fue significativamente menor que en los otros 9 estudios evaluados en el metaanálisis que no seleccionaron participantes según el estado de vitamina D (índice de riesgo=1,00; IC del 95%: 0,93–1,07; interacción  $p<0,01$ )<sup>19</sup>.

Apoyando estos datos, un metaanálisis más reciente de ECA encontró que la suplementación con vitamina D redujo la tasa de caída solo en sujetos con una concentración sérica inicial de 25OHD por debajo de 20 ng/mL<sup>20</sup>.

Las megadosis emplean regímenes de suplementos intermitentes con intervalos de dosificación largos y variables de 100.000 UI de colecalciferol por vía oral, cada cuatro meses<sup>21</sup>, o al mes<sup>22</sup>; 30.000 UI de vitamina D<sub>2</sub> por vía intramuscular una vez al año<sup>21,23</sup> ó 500.000 UI anuales<sup>24</sup>, de los cuales se conoce su ausencia de efectos o, incluso, los efectos negativos aumentando el riesgo de fracturas y caídas, y, por tanto, no se recomiendan en guías ni en la práctica habitual porque se asocian con oscilaciones en las

concentraciones séricas de 25OHD (lo que significa que las concentraciones séricas no se mantienen por encima del umbral normal durante todo el período de tratamiento), y han quedado obsoletos e ineficaces o perjudiciales. Por lo tanto, estos diseños con esa posología no deberían ser incluidos en los metaanálisis<sup>25–27</sup> y, sin embargo y sorprendentemente, tienen un peso del 50% del metaanálisis propuesto por Bolland *et al.*

En un estudio realizado en mujeres ancianas con deficiencia basal de vitamina D las caídas ocurrieron en el 48% del grupo tratado con 24.000 UI de vitamina D<sub>3</sub>, en el 67% del grupo tratado con 60.000 UI de vitamina D<sub>3</sub>, y en el 66% del grupo que recibió 24.000 UI de vitamina D<sub>3</sub> o más de 300 µg de calcifediol; los autores concluyeron a partir de un análisis *post hoc* que las concentraciones de 25OHD superiores a 45 ng/mL pueden estar asociadas con un mayor riesgo de caídas<sup>28</sup>. En concordancia, Smith *et al.*<sup>29</sup>, en un estudio realizado en mujeres con deficiencia en vitamina D (<15 ng/dL) tratadas con un rango completo de dosis diarias de vitamina D<sub>3</sub> (de 400 a 4.800 UI) vs. placebo durante 1 año, encontraron una asociación en forma de U en las caídas, cuyo nadir ocurrió en el rango de dosis de 1.600 a 3.200 UI por día; observándose un mayor número de caídas en las pacientes que recibieron las dosis más altas de vitamina D.

Por lo tanto, en nuestra práctica habitual debemos tener claro que la evidencia disponible indica de forma consistente que la vitamina D tiene efectos fisiológicos importantes sobre el músculo esquelético y cardíaco, que estos efectos se observan de un modo consistente cuando los pacientes incluidos en los estudios tienen niveles de 25OHD con puntos de corte al menos por debajo de 30 ng/mL. Que la administración entre 800 y 1.000 UI diarias de vitamina D<sub>3</sub> son las recomendadas, salvo en obesos o en tratamientos que aumentan el catabolismo de la vitamina D<sub>3</sub><sup>30</sup>, para obtener los beneficios propuestos; que dosis mayores pueden resultar perjudiciales y que no se deben administrar dosis masivas que se tornan ineficaces o perjudiciales aumentando el riesgo de caídas y, potencialmente, la tasa de fracturas, por lo que aprender a mantener niveles adecuados de 25OHD en los pacientes debe ser un objetivo irrenunciable de la Sanidad Pública.

Para obtener resultados el tratamiento debe mantenerse a largo plazo tanto a título individual como en el diseño de ensayos clínicos. La administración a pacientes con niveles séricos de 25OHD normales no aportará nada al paciente, no mejorará la salud muscular, ni evitará las caídas y, probablemente, tampoco en otros objetivos de salud.



**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

- O’Riordan JLH, Bijvoet OLM. Rickets before the discovery of vitamin D. *Bonekey Rep.* 2014;3:478.
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:847-58.
- Quesada-Gómez JM, Díaz-Curiel M, Sosa-Henríquez M, Malouf-Sierra J, Noguees-Solan X, Gómez-Alonso C, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:175-7.
- Bouillon R. Extra-skeletal effects of vitamin D. *Front Horm Res.* 2018;50:72-88.
- Gómez Alonso C, Díaz López JB, Rodríguez Rebollar A, Martínez Arias L, Martín Virgala J, Martín Carro B, et al. Niveles de calcidiol y mantenimiento de la función muscular, capacidad funcional y densidad mineral ósea en población española no seleccionada. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2019;11(1):6-11.
- Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev.* 2013;34:33-83.
- Rosendahl-Riise H, Spielau U, Ranhoff AH, Gudbrandsen OA, Dierkes J. Vitamin D supplementation and its influence on muscle strength and mobility in community-dwelling older persons: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2017;30:3-15.
- Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:2291-300.
- Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2011;22:859-71.
- Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4336-45.
- Sinha A, Hollingsworth KG, Ball S, Cheetham T. Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):E509-13.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int.* 2009;20(2):315-22.
- Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Poloni PF, Schmitt EB, Almeida-Filho B, et al. Effect of isolated vitamin D supplementation on the rate of falls and postural balance in postmenopausal women fallers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2016;23(3):267-74.
- Lips P, Binkley N, Pfeifer M, Recker R, Samanta S, Cohn DA, et al. Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D3 compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):985-91.
- Annweiler C, Beauchet O. Questioning vitamin D status of elderly fallers and nonfallers: a meta-analysis to address a ‘forgotten step’. *J Intern Med.* 2015;277(1):16-44.
- Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4336-45.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3692.
- Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD005465.
- Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(9):CD007146.
- LeBlanc ES, Chou R. Vitamin D and falls-fitting new data with current guidelines. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):712-3.
- Lyons RA, Johansen A, Brophy S, Newcombe RG, Phillips CJ, Lervy B, et al. Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomized double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int.* 2007;18(6):811-8.
- Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Camargo CA Jr, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomized, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jun;5(6):438-47.
- Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(12):1852-7.
- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(18):1815-22.
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Assessment of research waste part 2: wrong study populations— an exemplar of baseline vitamin D status of participants in trials of vitamin D supplementation. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(1):101.
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Assessment of research waste part 1: an exemplar from examining study design, surrogate and clinical endpoints in studies of calcium intake and vitamin D supplementation. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(1):103.
- Scragg R. Emerging evidence of thresholds for beneficial effects from vitamin D supplementation. *Nutrients.* 2018;10(5). pii: E561.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):175-83.
- Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:317-22.
- Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int.* 2010;21(7):1121-32.