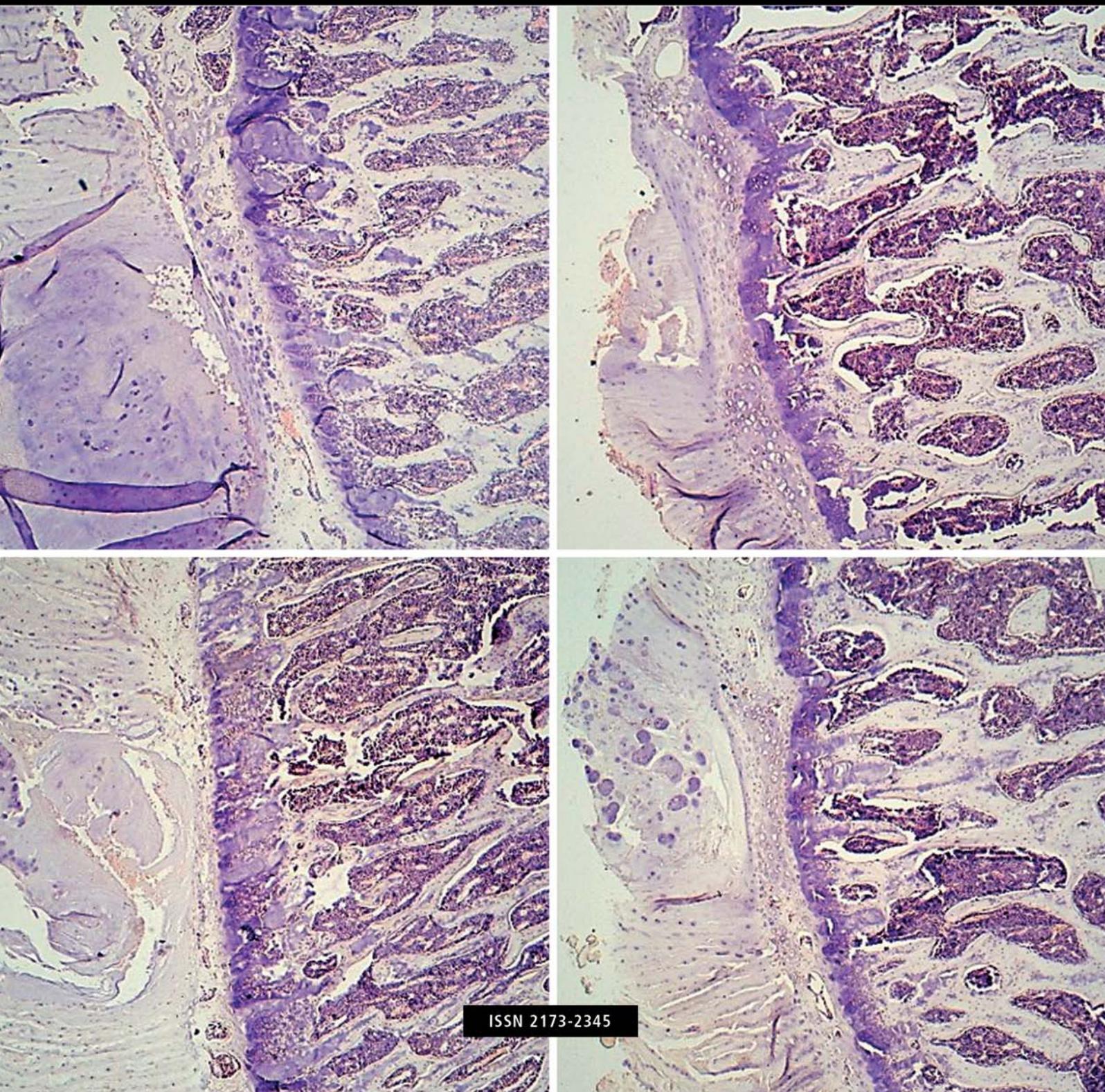


Volumen 13 · Número 2 · Abril-Junio 2021

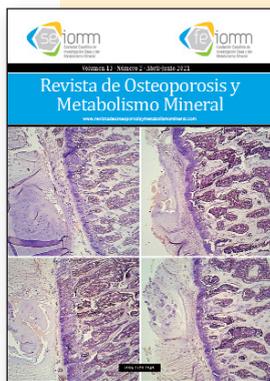
# Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

[www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com](http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com)



Director  
**Manuel Sosa Henríquez**

Redactora  
**M<sup>a</sup> Jesús Gómez de Tejada Romero**



**Nuestra portada:** Tinción con hematoxilina eosina 100X. Componentes trabeculares de la vértebra L4 en ratas SHAM, orquidectomizadas, orquidectomizadas tratadas con OPG-Fc y orquidectomizada tratada con testosterona.

**Autora:** Dra. Concepción de la Piedra Gordo. Departamento de Bioquímica Investigación. Instituto de Investigaciones Médicas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España).



**Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)**

Presidente  
**Manuel Naves Díaz**

Vicepresidenta  
**Pilar Peris Bernal**

Secretaria  
**Minerva Rodríguez García**

Tesorero  
**José Luis Pérez Castrillón**

Vocales  
**Luis del Río Barquero**  
**José Antonio Riancho Moral**

Presidente Electo  
**Guillermo Martínez Díaz-Guerra**

Velázquez, 94 (1<sup>a</sup> planta)  
28006 Madrid

Tel: +34-648 949 755

seiommm@seiommm.org

www.seiommm.org

Edición



Avda. Reina Victoria, 47  
28003 Madrid  
Telf. +34-915 538 297  
correo@ibanezyplaza.com  
www.ibanezyplaza.com

Maquetación  
**Concha García García**

Traducción inglés  
**David Shea**

ISSN: 2173-2345

Envío de originales:  
**romm@ibanezyplaza.com**

## Sumario

Vol. 13 - Nº 2 - Abril-Junio 2021

### EDITORIAL

#### Despedida

*Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M* ..... 49

### ORIGINALES

#### Impacto de la demencia en la supervivencia de los pacientes con fractura de cadera intervenidos mediante prótesis total y parcial

*Ettxebarria-Foronda I, Larrañaga I, Ibarondo O, Ojeda-Thies C, Arriolabengoa A, Mar J* ..... 51

#### Influencia de la lactancia materna en el metabolismo mineral óseo después de la menopausia

*Carreras-Díaz R, Saavedra-Santana P, Gómez de Tejada-Romero MJ, Martín-Martínez A, Sosa-Henríquez M* ..... 58

#### Efecto de la suplementación con vitamina D en los efectos secundarios musculoesqueléticos relacionados con los inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama: cohorte B-ABLE

*Pineda-Moncusí M, Servitja S, Ettxebarria Foronda I, García-Vives E, Cos ML, Giménez-Argente C, Rodríguez-Morera J, Rial A, García-Giralt N, Xavier Nogues X, Ovejero D* ..... 66

### ORIGINAL BREVE

#### Fracturas humerales por fragilidad en un hospital de tercer nivel. Características clínicas y epidemiológicas

*Haro Herrera M, Hernández Hernández JL, Nan Nan D* ..... 72

### REVISIÓN

#### La suplementación de calcio y vitamina D en el manejo de la osteoporosis. ¿Cuál es la dosis aconsejable de vitamina D?

*Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ* ..... 77

### DOCUMENTO ESPECIAL

#### Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D

*Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, Neyro JL, Del Pino J, Sosa M, De Paz HD, Blanch-Rubió J* ..... 84

### IMÁGENES EN OSTEOLÓGIA

#### Metástasis maxilar por tumor miofibroblástico pulmonar detectada en estudio [18F]FDG PET/TC

*León-Asuero-Moreno I, García-Gómez FJ, Borrego-Luque A* ..... 98

#### Enfoque multidisciplinar del diagnóstico por imagen en la melorreostosis

*Moreno-Ballesteros A, García-Gómez FJ, Calvo-Morón MC* ..... 100

### CARTA AL DIRECTOR

#### Referente al documento de posición de la SEIOMM sobre COVID-19 y vitamina D

*López-Medrano F, Costa-Segovia R, Díaz-Pedroche C, Pérez-Castrillón JL* ..... 102

## Comité Editorial

**Dra. Teresita Bellido**

Departamento de Anatomía y Biología Celular. Departamento de Medicina, División de Endocrinología. Universidad de Indiana. Facultad de Medicina. Richard Roudebush Centro Médico de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos. Indianápolis. Indiana (Estados Unidos)  
Correo electrónico: tbellido@iupui.edu

**Dr. Ernesto Canalis**

Director, Centro de Investigaciones del Hueso. Profesor de Ortopedia y de Medicina. Centro de Salud de la Universidad de Connecticut. Farmington, CT (Estados Unidos)  
Correo electrónico: canalis@uchc.edu

**Dra. Patricia Clark Peralta**

Jefa de la Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Infantil Federico Gómez-Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México (México)  
Correo electrónico: patriciaclark@prodigy.net.mx

**Dr. Oswaldo Daniel Messina**

Jefe de Reumatología. Hospital Argerich de Buenos Aires (Argentina). Profesor Asociado de Reumatología y Director de la carrera de post grado en Reumatología. Universidad de Buenos Aires (Argentina). Director Médico de Investigaciones Reumatológicas y Osteológicas de Buenos Aires (IRO SRL) (Argentina). Miembro del Board y del Comité de Asesores Científicos de la International Osteoporosis Foundation (IOF)  
Correo electrónico: drosvaldodanielmessina@gmail.com

**Dra. Lilian I Plotkin**

Departamento de Anatomía y Biología Celular y Centro de Indiana para la Salud Muscoloesquelética. Facultad de Medicina. Universidad de Indiana. Indianápolis. Indiana (Estados Unidos)  
Correo electrónico: lplotkin@iupui.edu

**Dr. Manuel Naves Díaz**

Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). REDinREN del ISCIII. Universidad de Oviedo. Oviedo (España)  
Correo electrónico: mnaves.huca@gmail.com

**Dr. Manuel Díaz Curiel**

Ex-Director de la Cátedra de Enfermedades Metabólicas Óseas. Universidad Autónoma Madrid. Consultor de Enfermedades Metabólicas Óseas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. Presidente Honorífico de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO) (España)  
Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

**Dr. Adolfo Díez Pérez**

Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica (IMIM) y Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona. CIBER en Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Instituto Carlos III, Barcelona (España)  
Correo electrónico: Adiez@parcdesalutmar.cat

**Dr. José Antonio Riancho Moral**

Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Santander (España)  
Correo electrónico: rianchoj@unican.es

**Metodología, estudio de datos y estadística: Pedro Saavedra Santana**

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Departamento de Matemáticas. Las Palmas de Gran Canaria (España)  
Correo electrónico: pedro.saavedra@ulpgc.es

**Dr. Manuel Sosa Henríquez (Director)**

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)  
Correo electrónico: manuel.sosa@ulpgc.es

**Dra. María Jesús Gómez de Tejada Romero (Redactora)**

Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. Sevilla (España). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)  
Correo electrónico: mjgtr@us.es

Indexada en las siguientes bases de datos:

Scielo, Web of Sciences, IBECs, Scopus, SIIC Data Bases, embase, Redalyc, Emerging Sources Citation Index, Open J-Gate, DOAJ, Free Medical Journal, Google Academic, Medes, Electronic Journals Library AZB, e-revistas, WorldCat, Latindex, EBSCOhost, MedicLatina, Dialnet, SafetyLit, Mosby's, Encare, Academic Keys, ERIH plus, British Library, ROAD.

**Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral ha sido aceptada para su inclusión en "Emerging Sources Citation Index", la nueva edición de Web of Sciences que funciona desde noviembre de 2015. Por ello, los artículos publicados en nuestra revista serán indexados en Web of Sciences desde el mismo momento de su publicación.**

# Despedida

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000200001>

**Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M**

*Comité de Dirección de la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*

La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ROMM) se creó a finales del año 2009 y se presentó en el Congreso de la Sociedad Española de Investigación Ósea (SEIOMM) de ese año celebrado en Santander. Hemos participado desde el principio, tanto en la creación, puesta en marcha y posteriormente desarrollo de la misma, hasta la actualidad. Son los asociados de la SEIOMM los que deben valorar nuestra gestión. Por nuestra parte, creemos que se ha cumplido un ciclo y que es conveniente la renovación del equipo directivo. Por ello y por medio de esta Editorial, nos despedimos, agradeciendo a todos aquellos que han confiado y colaborado con nosotros: Juntas Directivas, miembros del Comité Editorial y los asociados, unos que han remitido artículos y otros que han actuado como revisores. Y un especial agradecimiento a nuestros colaboradores en el día a día: a Jesús y a Concha, editores de Ibáñez y Plaza; a Gabriel Plaza, responsable de la página web; y a David Shea, traductor de la Revista, con los cuales ha sido tan fácil trabajar siempre, y quienes con su profesionalidad y dedicación han contribuido enormemente a que esta Revista esté donde está ahora mismo. A todos, gracias.

En un artículo previo, recordando los primeros diez años de la revista, revisamos el proceso de creación y sus inicios<sup>1</sup>, función que creemos que se ha cumplido, sin lugar a dudas, con la consolidación de la revista. La ROMM ha sido y continúa siendo el vehículo para publicar las comunicaciones presentadas a los Congresos anuales de la SEIOMM. Otra función, más opinable, es la de servir como medio para que los asociados publiquen parte de su investigación, procurando que su difusión fuese cada vez mayor. Y decimos opinable, porque después de 12 años al frente de la revista opinamos que los asociados, en general, creen que la revista es innecesaria.

Hemos tratado de conseguir, por una parte, que la ROMM esté presente en el mayor número de bases de datos, repositorios y páginas Web y por otra, que la calidad de los artículos que se publiquen en la misma vaya en aumento. Si tomamos como referencia distintas herramientas dedicadas a valorar ambos aspectos, puede confirmarse que ambos cometidos se han ido cumpliendo, con la presencia en bases de datos importantes como Scopus, Google Académico y otras como ERIHPLUS y MIAR<sup>2,3</sup>, además de conseguir un índice de impacto.

## ¿DÓNDE ESTAMOS PRESENTES? BASES DE DATOS, DIRECTORIOS Y REPOSITARIOS DONDE ESTÁ INCLUIDA LA ROMM

La ROMM está incluida en la actualidad en las siguientes bases de datos y repositorios: Scopus, Web of Sciences, SciELO, DOAJ, ERIHPLUS, Redalyc, IBECS, Embase, *Open J-Gate*, *Free Medical Journals*, Sociedad Americana de Investigación Científica (SIIC), *Google Scholar*, Medes, AZ3, e-revist@s, WorldCat, Latindex, EBSCO, Medic Latina, Dialnet, *Safelylit*, *Mosby's*, *Emcare*, *Academic Keys*, CRUE, Hinari, REDIB, *Emerging Sources Citation Index*, *British Library*, ROAD y MIAR que suman un total de 31 bases de datos.

Algunas de estas bases se retroalimentan entre sí, como ocurre con DOAJ, SciELO y Dialnet. Siendo todas im-

portantes y sin desmerecer ninguna de ellas, SciELO tiene una gran implantación entre los países de habla hispana y portuguesa, Redalyc abarca sobre todo a los países hispanoamericanos, especialmente México y Scopus es después de *Journal of Citation Reports*, la base de datos más utilizada y tiene su propio "factor de impacto" al que nos referiremos más adelante. Finalmente, Google Académico se está convirtiendo en los últimos años como un lugar de búsqueda de artículos científicos complementario del PubMed, dado que todos los artículos que están recogidos en el PubMed lo están también en el Google Académico, pero no ocurre lo mismo a la inversa.

Hay dos bases de datos en las que, por su rigor, ha sido especialmente difícil ser incluidos. Son ERIHPLUS, una base de datos noruega que rechaza a casi la mitad de las solicitudes<sup>2</sup> y MIAR, acrónimo de "Matriz de Información para el Análisis de Revistas", de la Universidad de Barcelona que a su vez recoge información de 116 bases de datos, calificando la calidad de las revistas. En el campo de la osteoporosis, la ROMM se encuentra en la mitad de la tabla<sup>3</sup>, con una puntuación de 9,6 sobre un máximo posible de 11 (véanse tablas 1 y 2). En el Google Académico, dentro de las revistas españolas, la ROMM se encuentra situada en el puesto 71 de 99<sup>4</sup>.

**Tabla 1. Puntuación en el MIAR de las revistas relacionadas con el metabolismo mineral óseo (2021)**

Nombre	Puntuación MIAR (ICDS)
<i>New England Journal of Medicine</i>	11
<i>Osteoporosis International</i>	11
<i>Journal of Bone and Mineral Research</i>	11
<i>Bone</i>	11
<i>Journal of Bone and Mineral Metabolism</i>	11
<i>Current Osteoporosis Reports</i>	10,8
<i>Archives of Osteoporosis</i>	10,7
<i>Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism</i>	9,8
<b>Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral</b>	<b>9,6</b>
<i>Journal of Osteoporosis</i>	9,5
<i>Bone Reports</i>	9,3
<i>International Journal of Osteoporosis and Metabolic Disorders</i>	4,1

## EVOLUCIÓN DE LA ROMM EN SCOPUS

Incluida en la base de datos Scopus, después de tres intentos, la ROMM tuvo por primera vez "factor de impacto", el calculado por Scopus que es el denominado *Scimago Journal Rank* o SJR. El primer año que tuvo SJR, en el año 2015 éste fue de 0,108. El mismo ha ido aumentando año tras año, estando en la actualidad en el año 2020 en 0,133 (véase la figura 1)<sup>5</sup>. Nos encontramos en el cuartil 4º (Q4), en el área de Endocrinología Diabetes y Metabolismo, que es donde son incluidas las revistas dedicadas al metabolismo mineral óseo. Estamos en el

**Figura 1. Evolución del factor de impacto de la ROMM con Scopus (denominado SJR)<sup>5</sup>****Tabla 2. Evolución de la valoración por parte de MIAR de la ROMM**

2016	2017	2018	2019	2020
9,3	9,4	9,5	9,5	9,5

puesto 195 de un total de 232 revistas<sup>6</sup>.

### EL CAMINO HACIA EL *JOURNAL OF CITATION REPORTS (JCR)* Y EL *PUBMED*

Desde el principio ha sido nuestro objetivo la inclusión de la ROMM en el JCR y con ello, inmediatamente en el PubMed. Es la base de datos de más prestigio y pese a la existencia de otros “factores de impacto” como el de Scopus o incluso del Google Académico<sup>4,6</sup>, es el factor de impacto por excelencia.

Hemos solicitado en dos ocasiones la inclusión de la revista en el JCR, y en ambas fuimos rechazados. Algunas razones de este rechazo podrían ser discutidas, porque se basan en opiniones, y otras podrían incluso ser rebatidas, pero la base de la negativa a ser incluidos es innegable: se trata de una revista endogámica, en la cual los autores, los revisores y el Comité Editorial se repiten una y otra vez. Otra razón que esgrimen es que los artículos, en general, no son de suficiente calidad. Y para determinar esto se basan en la escasa repercusión que tienen en otras revistas científicas.

Estos inconvenientes tienen difícil solución. La revista arrastra un déficit permanente de artículos desde su creación. Completar cada número es una verdadera agonía. La solicitud de originales de calidad a los investigadores de la SEIOMM es una constante, tanto desde la página Web de la SEIOMM, como en correos corporativos remitidos a los asociados por parte de la Junta Directiva, como, por último, individualmente, del Director a los investigadores de la SEIOMM. Sin embargo, la fuente principal de artículos originales remitidos a la revista la constituyen aquellos que son requeridos para subsanar una deuda contraída por un grupo investigador al acceder uno de sus miembros a una beca de la FEIOMM, ya sea de investigación o para acudir al

Congreso Americano de Metabolismo Mineral Óseo (ASBMR). Por lo tanto, los artículos son remitidos como parte de un “contrato” y así cubrir una necesidad para poder seguir optando a futuras becas. Son, por lo tanto, en muchas ocasiones, artículos que constituyen los retales de una investigación cuya producción original fue remitida a una revista con factor de impacto del JCR, lo cual por otra parte es razonable y con lo que la ROMM no puede competir. Por ello, los artículos que publicamos no son los mejores que genera cada grupo investigador y por esa misma razón no son referenciados, con lo cual la repercusión científica de los mismos en otras revistas será baja y ello dificultará una buena valoración por parte de la ROMM entre los revisores del JCR. Así se cierra el círculo vicioso.

### ¿CUÁL ES EL FUTURO DE LA ROMM? ¿QUÉ QUIEREN DE ELLA LOS ASOCIADOS DE LA SEIOMM?

El futuro de la ROMM será aquel que sus asociados decidan, pero por medio de sus acciones, que se deben traducir en el envío de publicaciones de calidad, sobre todo originales. No servirá de nada las manifestaciones más o menos públicas de “apoyo incondicional” a la revista si esto no se traduce en hechos: por una parte, el envío de originales de calidad y por la otra, en la colaboración como revisores.

Esta es una enorme dificultad con que nos estamos encontrando. Son muy pocos los asociados de la SEIOMM que acceden a revisar un artículo remitido a la Revista, pese a que en la selección de dicho revisor tenemos en cuenta que el artículo que solicitamos que valoren es de su área habitual de trabajo y/o investigación. Al contrario, por cada solicitud de revisión que es aceptada por el experto, obtenemos una media de tres rechazos y ello entre aquellos que responden al correo electrónico en el que se les solicita la revisión. No es infrecuente la ausencia de respuesta, en correo debidamente contrastados como correctos. Otras veces, observamos que la revisión es hecha de una manera rápida e inconsistente, poco elaborada y documentada y que, por lo tanto, no ayuda en nada. En ocasiones hemos tenido que recurrir al favor personal para conseguir una revisión.

La revista entra ahora en un momento decisivo. Con un impulso adicional del nuevo equipo directivo quizá podría solicitarse la evaluación por parte del JCR dentro de 3 años, y tal vez pudiera conseguirse. Pero nosotros consideramos que hemos completado un ciclo y que debemos dejar paso a otros que, con ánimo e ilusión (que a nosotros se nos ha agotado), cumplan la tarea. No solo lo deseamos, sino que en la medida de nuestras posibilidades estamos incondicionalmente dispuestos a colaborar en ello.

Queremos acabar agradeciéndole particularmente a Manuel Naves Díaz, actual Presidente de la SEIOMM, su compromiso sincero e íntegro con la Revista, a la que, por otro lado, le deseamos lo mejor.

### Bibliografía

- Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Historia de Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Su situación diez años después. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2018;10(1):3-6
- ERIHPLUS. Insightful Statistics. Disponible en: Search | ERIH PLUS | NSD (uib.no) Consultado el 30 de mayo de 2021.
- MIAR. Revistas de Osteoporosis. Disponible en: MIAR 2021 live. Matriz de Información para el Análisis de Revistas (ub.edu). Consultado el 30 de mayo de 2021
- Delgado López Cozar. Índice H de las revistas científicas española según Google Metrics. 2013-2017. Technical Report 2018. Disponible en: Índice H de las revistas científicas españolas según Google Scholar Metrics (2013-2017) (um.es). Consultado el 1 de junio de 2021.
- Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral. En Scopus: Revistas de Endocrinología, Diabetes Y Metabolismo. Journal Rankings on Endocrinology, Diabetes and Metabolism (scimagojr.com). Consultado el 1 de junio de 2021.
- Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Scimagojournal rank. Scopus. Disponible en: Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (scimagojr.com). Consultado el 30 de mayo de 2021.

# Impacto de la demencia en la supervivencia de los pacientes con fractura de cadera intervenidos mediante prótesis total y parcial

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000200002>

Etxebarria-Foronda I<sup>1,2</sup>, Larrañaga I<sup>3,4</sup>, Ibarrodo O<sup>3,2</sup>, Ojeda-Thies C<sup>6</sup>, Arriolabengoa A<sup>3</sup>, Mar J<sup>2,3,4,5</sup>

1 Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Alto Deba. Mondragón (España)

2 Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia. San Sebastián (España)

3 Unidad de Investigación, Hospital Alto Deba. Mondragón (España)

4 Instituto de Investigación de Servicios de Salud Kronikune, Baracaldo (España)

5 Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Bilbao (España)

6 Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid (España)

Fecha de recepción: 22/01/2021 - Fecha de aceptación: 13/04/2021

## Resumen

**Objetivo:** Realizar un análisis de la supervivencia comparativa de los pacientes diagnosticados de fracturas de cadera (FC) en el Servicio Vasco de Salud de 2010 a 2016 en función de que estuviesen o no diagnosticados de demencia y del tipo de artroplastia.

**Material y métodos:** Estudio de tipo observacional (*real world data*) de supervivencia. Los datos fueron obtenidos de las bases de datos administrativas y clínicas del Servicio Vasco de Salud mediante el gestor *Oracle Business Intelligence* (OBI). Se analizaron todos los casos de fracturas de cuello de fémur desde el año 2010 al 2016 en Servicio Vasco de Salud. Se realizó un análisis descriptivo para detectar diferencias entre grupos según diagnóstico previo de demencia y tipo de prótesis. Para obtener las curvas de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y su comparación se realizó por parejas mediante el *logrank test*. Mediante la regresión de Cox se analizó el riesgo de fallecimiento ajustado de cada grupo.

**Resultados:** Se identificaron 5.867 pacientes con FC, siendo 1.131 pacientes sin demencia y prótesis total, 3.073 sin demencia y prótesis parcial, 176 con demencia y prótesis total y 1.487 con demencia y prótesis parcial. La mediana de la supervivencia fue de 9,08 años, 3,79 años, 2,55 años y 2,54 años respectivamente. La comparación de las curvas de supervivencia resultó significativa para todos los casos excepto entre los dos últimos grupos. Utilizando el primer grupo como referencia, el *odds ratio* de fallecimiento del resto fue 1,56, 2,27 y 2,37 respectivamente. Al analizar el riesgo de fallecimiento únicamente para los pacientes con demencia, el tipo de prótesis no resultó ser estadísticamente significativo.

**Conclusiones:** La demencia influye en la curva de supervivencia de los pacientes que son sometidos a una artroplastia tras una fractura de cuello femoral, teniendo una mortalidad similar los que reciben una artroplastia total que los que se intervienen con una parcial.

**Palabras clave:** demencia, fractura de cadera, artroplastia, regresión de Cox.

## INTRODUCCIÓN

Las fracturas de cadera suponen en su conjunto un problema de salud pública por su alta incidencia y su impacto en mortalidad y pérdida de calidad de vida<sup>1</sup>. En los próximos años, y debido al progresivo envejecimiento de la población, se espera un aumento de su incidencia, con un importante consumo de recursos<sup>2</sup>. En la mayoría de los trabajos se consideran cifras de mortalidad bruta tras una fractura de cadera. Se estima que aproximadamente un 5% de los pacientes mueren intrahospitalariamente y aproximadamente un 20% lo hacen durante el primer año, dependiendo de las series<sup>3</sup>. Sin embargo, las

fracturas de cadera ocurren en pacientes ancianos que tiene una comorbilidad asociada que también influye en su supervivencia<sup>4</sup>. Las mayores tasas de mortalidad se observan principalmente en las poblaciones de ancianos, enfermos o discapacitados<sup>5</sup>. Un metanálisis reciente que explora la magnitud y la duración del exceso de riesgo de mortalidad después de la fractura de cadera encontró el mayor riesgo en los primeros 3 meses después de la fractura, y la mortalidad se mantuvo elevada incluso después de 10 años<sup>6</sup>. El exceso de riesgo aumenta con la edad y, a cualquier edad, es mayor para los hombres que para las mujeres<sup>6</sup>.



Correspondencia: Iñigo Etxebarria Foronda (inigo.etxebarriaforonda@osakidetza.eus)

La demencia es una enfermedad que afectó en 2020 al 6,53% de la población española mayor de 60 años<sup>7</sup>. La prevalencia actual a nivel mundial es de más de 40 millones de pacientes en el mundo, que se duplicará cada 20 años<sup>8,9</sup>. Los pacientes con demencia tienen un riesgo aumentado de sufrir una fractura de cadera y además evolucionan significativamente peor que los pacientes que no la tienen debido a la mayor mortalidad<sup>3</sup>. Suelen ser pacientes con un riesgo de fractura de cadera aumentado por su mayor edad, importantes comorbilidades, polimedicación, limitada movilidad y tendencia a las caídas<sup>4,10</sup>. Las opciones de tratamiento de la fractura de cadera en general incluyen la prótesis total, la prótesis parcial, la osteosíntesis y el tratamiento conservador sin cirugía, pero en los pacientes con demencia los resultados suelen ser peores, con una mayor tasa de complicaciones postoperatorias y a medio plazo<sup>5</sup>, por lo que la elección del tratamiento debe basarse en estas consideraciones clínicas.

El objetivo de nuestro trabajo fue realizar un análisis de la supervivencia comparativa de los pacientes diagnosticados de fracturas de cadera (FC) sometidos a una artroplastia en el Servicio Vasco de Salud de 2010 a 2016 en función de que estuviesen o no diagnosticados de demencia y del tipo de sustitución articular, la total y la parcial.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Se llevó a cabo un estudio de tipo retrospectivo y observacional (*real world data*) de supervivencia a los casos de fractura de cadera registrados en el Servicio Vasco de Salud (SVS). Los datos necesarios se obtuvieron de forma anonimizada de las bases de datos administrativas y clínicas del SVS mediante el gestor *Oracle Business Intelligence* (OBI). La historia clínica electrónica se encuentra plenamente implantada en el sistema sanitario público del País Vasco y asociada a datos administrativos del paciente; ello permite que queden registrados cada uno de los contactos y todo el uso de recursos de los pacientes con el sistema sanitario. El comité de ética de la investigación clínica del País Vasco aprobó el protocolo del estudio el día 14 de febrero de 2019 con el número de registro PI2019010. No se requiere consentimiento informado ya que la base de datos es anonimizada.

### Muestra de pacientes y variables

Se analizaron todos los casos de fracturas de cuello de fémur intervenidas por prótesis parcial o total desde 2010 hasta 2016 en el Servicio Vasco de Salud. El diagnóstico de fractura de cuello de fémur incluyó los códigos CIE9-MC 820.0 y los códigos CIE-10 S72.0. Los procedimientos quirúrgicos incluyeron los códigos de la CIE-9-MC 81.51 para la prótesis total y 81.52 para la parcial. Dentro de esta población se identificaron los pacientes con diagnóstico previo de demencia tanto a nivel de atención primaria, como a nivel de atención hospitalaria, urgencias, atención u hospitalización a domicilio y/o consultas externas de especialistas con un procedimiento validado<sup>11</sup>. El diagnóstico de demencia incluyó los códigos CIE9-MC 290, 294.1 y 331, así como los códigos CIE10 F01.5, F02.8, F03.9, F05, G30 y G31. La identificación de la demencia también incluyó la prescripción de fármacos específicos para la enfermedad del Alzheimer identificados con el código ATC N06D. La fecha final del seguimiento se fijó a 31 de octubre de 2020. Se obtuvieron las siguientes variables para cada paciente: edad, sexo, índice de riesgo de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), diagnóstico y fecha de demencia, diag-

nóstico y fecha de la fractura de cadera, tipo de prótesis, estado vital al final del seguimiento y fecha de fallecimiento en tales casos. El índice de riesgo ASA se utilizó como covariable de ajuste de la presencia de comorbilidades y aparece en la base de datos tal como es asignado por el anestesista responsable de la intervención.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa estadísticos R (versión 3.3.2) con un nivel de confianza del 95%. Primero se realizó un análisis descriptivo univariante para detectar diferencias entre grupos según diagnóstico previo de demencia. Se aplicó el test exacto de Fisher para las variables categóricas de dos categorías y valor esperado menor o igual a 5. En el caso de las variables continuas con distribución normal la comparación de medias se efectuó mediante la prueba t-Student.

Posteriormente, se llevó a cabo un análisis de supervivencia que incluyó los métodos no paramétricos de Kaplan-Meier y Cox para comparar la supervivencia ajustada por diagnóstico previo de demencia y tipo de prótesis. Se diferenciaron cuatro grupos: 1) pacientes sin demencia y prótesis total, 2) pacientes sin demencia y prótesis parcial, 3) pacientes con demencia y prótesis total y 4) pacientes con demencia y prótesis parcial. Para cada grupo las funciones y curvas de supervivencia se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier, que calcula la proporción acumulada de supervivencia a nivel individual de cada paciente. Para la comparación de las curvas de supervivencia se utilizó la prueba de Mantel-Cox, también conocida como *logrank test*. La comparación de las curvas de supervivencia se realizó por parejas. Mediante la regresión de Cox se analizó el riesgo de fallecimiento en función del tiempo, ajustando por edad, sexo, riesgo ASA y grupo (definido en función del diagnóstico previo de demencia y tipo de prótesis). Este cálculo se repitió exclusivamente para el subgrupo de pacientes con demencia, ajustando esta vez por edad, sexo, índice de riesgo ASA y tipo de prótesis.

## RESULTADOS

Entre 2010 y 2016 se identificaron 5.867 pacientes diagnosticados de fractura de cuello de fémur, de los cuales 1.663 tuvieron diagnóstico previo de demencia. Como se puede ver en la tabla 1, el seguimiento medio fue de 2,98 años para los pacientes con demencia y de 4,29 años para los pacientes sin demencia, mientras que la edad media fue de 84,71 años y 81,91 años respectivamente. En el análisis univariante se apreciaron diferencias significativas por edad, sexo, riesgo ASA y tipo de prótesis. En el grupo de pacientes con demencia hubo mayor porcentaje de prótesis parciales, así como mayor riesgo ASA. También hubo diferencias significativas en la tasa de mortalidad, ya que fue mayor en el grupo de pacientes con diagnóstico previo de demencia (82,4%) que en el resto (63,5%).

Las figuras 1 y 2 muestran las curvas de supervivencia obtenidas mediante el método Kaplan-Meier, estando la primera diferenciada únicamente por diagnóstico previo de demencia y la segunda por diagnóstico previo de demencia y tipo de prótesis. De los 5.867 pacientes de la muestra total, 1.131 fueron pacientes sin demencia y con prótesis total, 3.073 pacientes sin demencia y con prótesis parcial, 176 pacientes con demencia y prótesis total y 1.487 pacientes con demencia y prótesis parcial. El seguimiento que señalaba la probabilidad de supervivencia al 50% para cada subgrupo fue de 9,08 años, 3,79 años, 2,55 años y 2,54 años respectivamente (Tabla 2 y Figura 2). En

**Tabla 1. Análisis estadístico univariante de las características basales de los pacientes con fractura de cadera diferenciado por diagnóstico previo de demencia**

		Total		Sin demencia		Con demencia		Valor de p
		N	%	N	%	N	%	
Pacientes		5.867		4.204		1.663		
Seguimiento (años)	Media (DE)	3,92 (2,87)		4,29 (2,92)		2,98 (2,50)		0,000
Edad (años)	Media	82,70		81,91		84,71		0,000
	<80 años	1.618	27,6%	1.338	31,8%	280	16,8%	0,000
	≥80 años	4.249	72,4%	2.866	68,2%	1.383	83,2%	
Sexo	Mujer	4.340	74,0%	3.046	72,5%	1.294	77,8%	0,000
	Hombre	1.527	26,0%	1.158	27,5%	369	22,2%	
Riesgo ASA	I-II	3.094	52,7%	2.281	54,3%	813	48,9%	0,000
	III-IV	2.773	47,3%	1.923	45,7%	850	51,1%	
Prótesis	Total	1.307	22,3%	1.131	26,9%	176	10,6%	0,000
	Parcial	4.560	77,7%	3.073	73,1%	1.487	89,4%	
Grupo prótesis-edad	Total, <80 años	798	13,6%	743	17,7%	55	3,3%	0,000
	Total, ≥80 años	509	8,7%	388	9,2%	121	7,3%	
	Parcial, <80 años	820	14,0%	595	14,2%	225	13,5%	
	Parcial, ≥80 años	3.740	63,7%	2.478	58,9%	1.262	75,9%	
Muerte	No	1.826	31,1%	1.534	36,5%	292	17,6%	0,000
	Sí	4.041	68,9%	2.670	63,5%	1.371	82,4%	
	<80 años	766	19,0%	555	20,8%	211	15,4%	0,000
	≥80 años	3.275	81,0%	2.115	79,2%	1.160	84,6%	

<sup>a</sup> Se ha utilizado el test exacto de Fisher para las variables categóricas y la prueba t-Student para las variables continuas; DE: desviación estándar.

la tabla 3 se muestra el *logrank test* realizado para comparar las curvas de supervivencia de los cuatro grupos. Se observaron diferencias significativas entre las curvas de todos los grupos, excepto entre la curva del grupo de pacientes con demencia y prótesis total y la curva del grupo de pacientes con demencia y prótesis parcial.

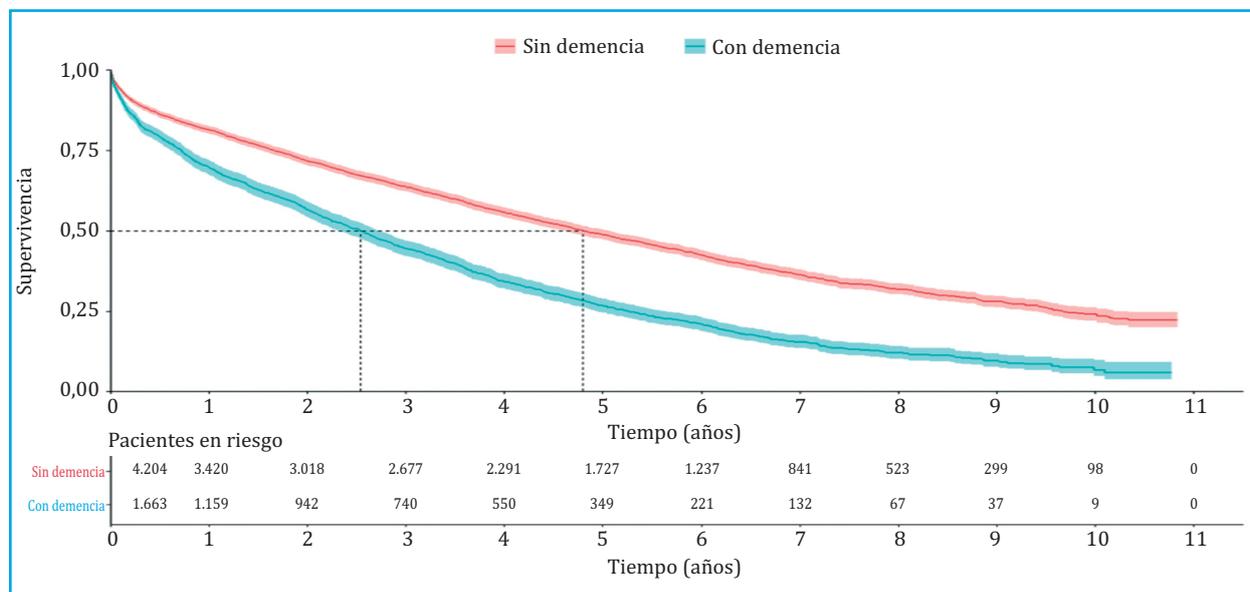
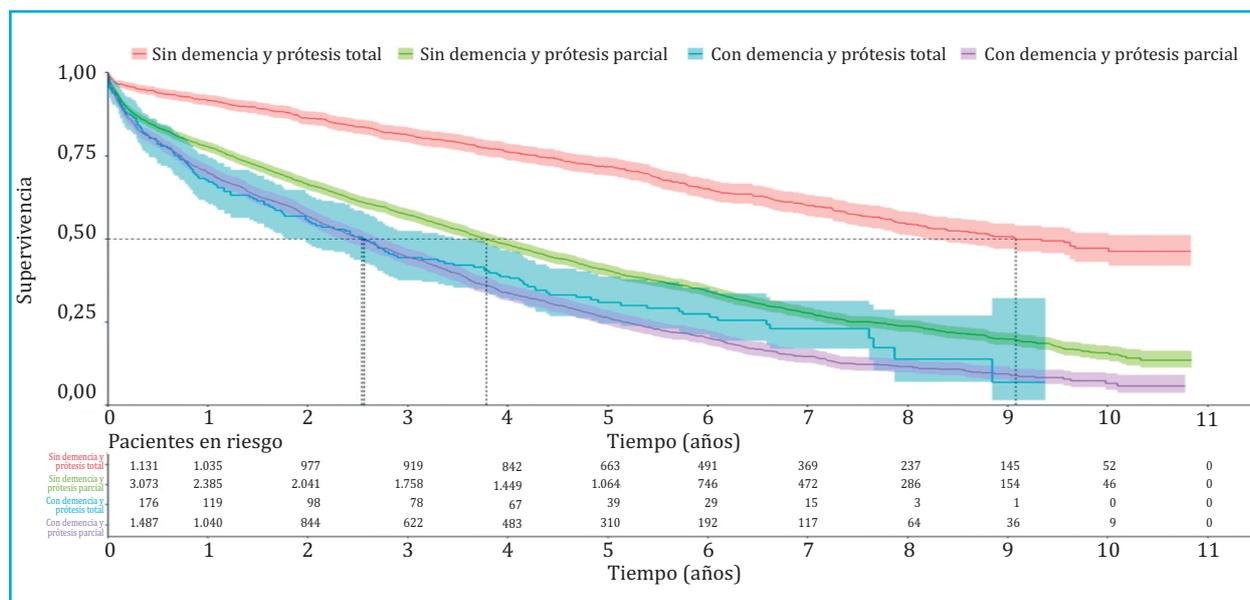
La tabla 4 muestra los resultados de las dos regresiones de Cox realizadas en forma de *hazard ratios* y significación. En el primer modelo de Cox, desarrollado para todos los pacientes con fractura de cadera, la edad, el sexo, el riesgo ASA y el grupo, según diagnóstico de demencia y tipo de prótesis, resultaron ser estadísticamente significativos. El riesgo fue mayor a más edad, en hombres y en pacientes con peor ASA. En cuanto al grupo, se utilizó como referencia el grupo de pacientes sin demencia y prótesis total y se observó que el riesgo era 1,56 veces mayor para el grupo sin demencia y prótesis parcial, 2,27 veces mayor para el grupo con demencia y prótesis total y 2,37 veces mayor para el grupo con demencia y prótesis parcial. Sin embargo, al realizar el segundo modelo de Cox únicamente para los pacientes con demencia, el riesgo ASA y el tipo de prótesis no resultaron ser estadísticamente significativos.

## DISCUSIÓN

Como resultados principales de nuestro trabajo destacan dos hallazgos. Primero, el diagnóstico previo de demencia en los pacientes que han sufrido una fractura de

cadera determina una gran reducción de su esperanza de vida. Segundo, en los pacientes con demencia el tipo de prótesis no modifica la supervivencia. Este dato es consistente con las recomendaciones clínicas para la indicación de una artroplastia total de cadera ya que ésta se reserva para aquellos pacientes con una mayor capacidad funcional, menor comorbilidad y alta esperanza de vida<sup>12</sup>.

Las opciones de tratamiento de las fracturas de cadera son tres: conservador sin cirugía, una osteosíntesis de la fractura o diferentes tipos de prótesis. En nuestra serie solamente se han incluido los pacientes con fractura desplazada de cuello femoral que son los que se tratan mediante artroplastia, bien sea parcial o bien total y en cuya indicación de procedimiento quirúrgico la esperanza de vida juega un papel clave. No se incluyeron las fracturas de cadera sin cirugía porque el interés clínico del análisis de la supervivencia se debe a que es un criterio para decidir el tipo de procedimiento quirúrgico ni los pacientes con fracturas en la zona trocantérica en los que el manejo quirúrgico es diferente. La artroplastia parcial, preferiblemente cementada, es la opción más indicada para aquellos pacientes con una limitada expectativa de vida, con una peor función y movilidad o con alteraciones cognitivas<sup>13</sup>. En los últimos años ha habido un incremento de la utilización de la artroplastia total para el tratamiento quirúrgico de las fracturas de cuello femoral<sup>13</sup>, pero es necesario un análisis de resultados

**Figura 1. Curvas de supervivencia de los pacientes con fractura de cadera diferenciado por diagnóstico previo de demencia****Figura 2. Curvas de supervivencia de los pacientes con fractura de cadera diferenciado por diagnóstico previo de demencia y tipo de prótesis**

desde el punto de vista clínico y también del económico para conocer en qué tipo de pacientes es más eficiente su utilización. La artroplastia total es más cara, requiere mayor tiempo de cirugía, es más agresiva para el paciente y con mayor probabilidad de anemia postoperatoria y necesidad de realizar transfusiones. Además, hay que tener en cuenta que los pacientes con demencia tienen un mayor riesgo de luxación protésica y de fractura periprotésica<sup>14</sup>. En nuestra muestra, solamente 176 pacientes con demencia fueron intervenidos mediante artroplastia total. Pese que haya sido un número reducido, nuestros resultados señalan que no es la opción más adecuada habida cuenta de que la mortalidad de estos pacientes es similar a la de los pacientes a los que se les colocó una prótesis parcial. En el caso de que se optara por el motivo que el cirujano considere una artroplastia

total, la denominada prótesis con doble movilidad podría ser la indicada, ya que se reduce significativamente el riesgo de luxación<sup>15</sup>.

La fractura de cadera a su vez, también puede ser un factor de riesgo para desarrollar demencia. La principal causa radica en el delirium que algunos de estos pacientes experimentan durante el postoperatorio, que se estima que incrementa hasta en 15 veces el riesgo de desarrollar demencia en los 3 años posteriores a la fractura<sup>16</sup>. Además, otros factores han sido relacionados, como la respuesta inflamatoria durante el proceso de consolidación de la fractura, la alteración de la función motora y disminución de la actividad física posterior a la misma y la medicación que reciben durante el proceso –antes, durante y después de la cirugía– que podrían influir en el deterioro cognitivo<sup>17</sup>.

**Tabla 2. Seguimiento indicando la probabilidad de supervivencia al 50% para cada grupo y diferenciado por diagnóstico previo de demencia y tipo de prótesis según el análisis de Kaplan-Meier**

	Total	Sin demencia	Con demencia	Sin demencia y prótesis total	Sin demencia y prótesis parcial	Con demencia y prótesis total	Con demencia y prótesis parcial
Pacientes	5.867	4.204	1.663	1.131	3.073	176	1.487
Probabilidad 50%	3,96	4,80	2,54	9,08	3,79	2,55	2,54

**Tabla 3. Comparación por parejas de las curvas de supervivencia de los pacientes con fractura de cadera diferenciado por diagnóstico previo de demencia y tipo de prótesis**

	Sin demencia y prótesis total <sup>a</sup>	Sin demencia y prótesis parcial <sup>a</sup>	Con demencia y prótesis total <sup>a</sup>	Con demencia y prótesis parcial <sup>a</sup>
Sin demencia y prótesis total	-	0,00	0,00	0,00
Sin demencia y prótesis parcial	0,00	-	0,00	0,00
Con demencia y prótesis total	0,00	0,00	-	0,19
Con demencia y prótesis parcial	0,00	0,00	0,19	-

<sup>a</sup> Logrank test realizado para comparar las curvas de supervivencia de los cuatro grupos.

**Tabla 4. Riesgo de fallecimiento de todos los pacientes con fractura de cadera y de los pacientes con fractura de cadera más diagnóstico de demencia presentado en forma de hazard ratio y significación**

Todos los pacientes con fractura de cadera (N=5.867)	HR <sup>a</sup>
Edad	1,06 (1,05-1,06) **
Sexo: Hombre	1,86 (1,74-2,00) **
Riesgo ASA: III- IV	1,28 (1,21-1,37) **
Demencia: No, Prótesis: Total	Referencia
Demencia: No, Prótesis: Parcial	1,56 (1,40-1,73) **
Demencia: Sí, Prótesis: Total	2,27 (1,87-2,77) **
Demencia: Sí, Prótesis: Parcial	2,37 (2,11-2,66) **
Pacientes con fractura de cadera y diagnóstico de demencia (N=1.663)	HR <sup>a</sup>
Edad	1,05 (1,04-1,06) **
Sexo: Hombre	1,85 (1,63-2,10) **
Riesgo ASA: III- IV	1,07 (0,96-1,19)
Prótesis: Parcial	1,06 (0,88-1,27)

\* Valor de p ≤0,05; \*\* valor de p ≤0,01; <sup>a</sup> Se ha calculado mediante regresión de Cox.; HR = hazard ratio.

Nuestros resultados, referidos a los pacientes intervenidos con prótesis, concuerdan con los descritos en la literatura que indican una clara disminución de la supervivencia en los pacientes con fractura de cadera en general que estaban diagnosticados de demencia. Ésta se considera un factor de riesgo independiente de mortalidad tras una fractura de cadera, ya que se comporta como la peor de las enfermedades concomitantes<sup>18</sup>, empeorando la recuperación funcional y el pronóstico vital. Las razones pueden ser que estos pacientes tienen más limitaciones para seguir las instrucciones postoperatorias, más dificultades para ejercitar la rehabilitación y más riesgo de malnutrición<sup>19</sup>. Influyen en la mortalidad también la edad, el sexo masculino, las comorbilidades médicas (que pueden hacer retrasar la cirugía), el riesgo anestésico y la situación funcional antes de la fractura.

La demencia incrementa además el riesgo de sufrir infecciones respiratorias, urinarias y más tendencia a la sepsis<sup>20</sup>. Existen trabajos que recogen un aumento de la mortalidad al mes<sup>21,22</sup>, a los 6 meses<sup>22,23</sup>, al año<sup>19,22</sup> y con seguimientos más largos<sup>22</sup> tras la fractura. Los programas ortogerátricos de recuperación funcional son beneficiosos en la fase aguda disminuyendo la mortalidad y la institucionalización, aunque no queda claro cuál es el abordaje más adecuado<sup>24</sup>.

Respecto al tratamiento de estos pacientes, el hecho de que en muchas ocasiones presenten un elevado número de comorbilidades, y que a mayor complejidad clínica, peores son los resultados<sup>25</sup>, hace plantearse que la cirugía sea lo menos invasiva posible, por ejemplo con una osteosíntesis sencilla de la fractura o incluso, con una abstención quirúrgica. No obstante, este extremo no

parece recomendable ya que sin cirugía, la mortalidad aumenta el doble a los 6 meses<sup>26</sup>, incrementándose también las complicaciones como las úlceras por presión y el dolor, muy limitantes y que dificultan tareas sencillas de cuidado como la higiene o los cambios posturales.

Nuestro trabajo tiene algunas limitaciones. Como se ha comentado, incluimos sólo aquellos pacientes intervenidos con una prótesis, excluyendo los pacientes con fractura en la región trocantérica y también aquellos pacientes a los que se les realizó una osteosíntesis. Sin embargo, el perfil del paciente al que se le coloca una prótesis total por una fractura de cuello de fémur es un paciente más activo y con una teórica perspectiva vital más prolongada, en el que la demencia juega un papel relevante en su evolución. De la misma manera hemos podido analizar el número de artroplastias totales en este tipo de pacientes, cuya indicación es discutible e indica que se deben medir los resultados clínicos como la supervivencia para poder valorar su utilización. Otra limitación es que no valoramos el grado de demencia ni el número de caídas que tienen los pacientes, así como el estado óseo o el diagnóstico de osteoporosis ni la medicación antiosteoporótica que el paciente pueda recibir, aunque reconocemos que pueden influir en su evolución clínica.

En conclusión, nuestro trabajo muestra cómo la demencia influye en la curva de supervivencia de los pacientes intervenidos mediante artroplastia tras una fractura de cuello femoral, y que los pacientes intervenidos de artroplastia total tienen una mortalidad similar que los pacientes a los que se les colocó una prótesis parcial, por lo que consideramos que la indicación de una cirugía más agresiva en este tipo de pacientes debe ser evitada.

**Financiación.** El estudio ha sido financiado por el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco (número de beca 2020111021). La fuente de financiación no participó en el diseño del estudio, en la obtención de los datos, en el análisis e interpretación de los datos, en la redacción del informe; ni en la decisión de presentar el artículo.

**Comité de ética/Comisión de experimentación animal:** El comité de ética de la investigación clínica del País Vasco aprobó el protocolo del estudio el día 14 de febrero de 2019 con el número de registro PI2019010. No se requiere consentimiento informado ya que la base de datos es anonimizada.



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

## Bibliografía

1. Etxebarria-Foronda I, Arrospide A, Soto-Gordoa M, Caeiro JR, Abecia LC, Mar J. Regional variability in changes in the incidence of hip fracture in the Spanish population (2000-2012). *Osteoporos Int.* 2015;26(5):1491-7.
2. Bartra A, Caeiro J-R, Mesa-Ramos M, Etxebarria-Foronda I, Montejo J, Carpintero P, et al. Cost of osteoporotic hip fracture in Spain per Autonomous Region. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2019;63(1):56-68.
3. Johansson C, Skoog I. A population-based study on the association between dementia and hip fractures in 85-year olds. *Aging (Milano).* 1996; 8(3):189-96.
4. Knauf T, Bücking B, Bargello M, Ploch S, Bliemel C, Knoke M, et al. Predictors of long-term survival after hip fractures?-5-year results of a prospective study in Germany. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):40.
5. Tsuda Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Ogawa S, Kawano H, Tanaka S. Association between dementia and postoperative complications after hip fracture surgery in the elderly: analysis of 87,654 patients using a national administrative database. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135(11):1511-7.
6. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med.* 2010;152(6):380-90.
7. Soto-Gordoa M, Arrospide A, Moreno-Izco F, Martínez-Lage P, Castilla I, Mar J. Projecting Burden of Dementia in Spain, 2010-2050: Impact of Modifying Risk Factors. *J Alzheimers Dis.* 2015;48(3):721-30.
8. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.* 2005;366(9503):2112-7.
9. Mar J, Soto-Gordoa M, Arrospide A, Moreno-Izco F, Martínez-Lage P. Fitting the epidemiology and neuropathology of the early stages of Alzheimer's disease to prevent dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):2.
10. Allan LM, Ballard CG, Rowan EN, Kenny RA. Incidence and prediction of falls in dementia: a prospective study in older people. *PLoS One.* 2009;4(5): e5521.
11. Mar J, Arrospide A, Soto-Gordoa M, Machón M, Iruin Á, Martínez-Lage P, et al. Validity of a computerized population registry of dementia based on clinical databases. *Neurologia.* 2018; S0213-4853(18)30090-2.
12. Guyen O. Hemiarthroplasty or total hip arthroplasty in recent femoral neck fractures? *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019;105(1S):S95-101.
13. Stronach BM, Bergin PF, Perez JL, Watson S, Jones LC, McGwin G, et al. The rising use of total hip arthroplasty for femoral neck fractures in the United States. *Hip Int.* 2020;30(1):107-13.
14. Kristoffersen MH, Dybvik E, Steihaug OM, Kristensen TB, Engesaeter LB, Ranhoff AH, et al. Cognitive impairment influences the risk of reoperation after hip fracture surgery: results of 87,573 operations reported to the Norwegian Hip Fracture Register. *Acta Orthop.* 2020;91(2):146-51.
15. Iorio R, Iannotti F, Mazza D, Speranza A, Massafra C, Guzzini M, et al. Is dual cup mobility better than hemiarthroplasty in patients with dementia and femoral neck fracture? A randomized controlled trial. *SICOT J.* 2019;5:38.
16. Olofsson B, Persson M, Bellelli G, Morandi A, Gustafson Y, Stenvall M. Development of dementia in patients with femoral neck fracture who experience postoperative delirium-A three-year follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(4):623-32.
17. Kim SY, Lee JK, Lim J-S, Park B, Choi HG. Increased risk of dementia after distal radius, hip, and spine fractures. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(10):e19048.
18. Brossa Torruella A, Tobías Ferrer J, Garde Garde A, Soler Conde M, Comet Jaumet D, Saavedra Vilchez D. Demencia y fractura de fémur. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2007;42(3):135-41.
19. Chiu H-C, Chen C-M, Su T-Y, Chen C-H, Hsieh H-M, Hsieh C-P, et al. Dementia predicted one-year mortality for patients with first hip fracture: a population-based study. *Bone Joint J.* 2018; 100-B(9):1220-6.
20. Delgado A, Cordero G-G E, Marcos S, Cordero-Ampuero J. Influence of cognitive impairment on mortality, complications and functional outcome after hip fracture: Dementia as a risk factor for sepsis and urinary infection. *Injury.* 2020;51 Suppl 1:S19-24.
21. Petersen JD, Siersma VD, Wehberg S, Nielsen CT, Viberg B, Waldorff FB. Clinical management of hip fractures in elderly patients with dementia and postoperative 30-day mortality: A population-based cohort study. *Brain Behav.* 2020;10(11):e01823.
22. Bai J, Liang Y, Zhang P, Liang X, He J, Wang J, et al. Association between postoperative delirium and mortality in elderly patients undergoing hip fractures surgery: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2020;31(2):317-26.
23. Collin C, Bimou C, Mabit C, Tchalla A, Charissoux J-L, Marcheix P-S. Orthogeriatric assessment of patients over 75 years of age with a proximal femur fracture: Predictors of 6-month mortality. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2020;106(7):1441-7.
24. de Miguel Artal M, Roca Chacón O, Martínez-Alonso M, Serrano Godoy M, Mas Atance J, García Gutiérrez R. [Hip fracture in the elderly patient: Prognostic factors for mortality and functional recovery at one year]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018;53(5):247-54.
25. Schuetze K, Eickhoff A, Rutetzki K-S, Richter PH, Gebhard F, Ehrnthaller C. Geriatric patients with dementia show increased mortality and lack of functional recovery after hip fracture treated with hemiprosthesis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020 Aug 31. doi: 10.1007/s00068-020-01472-4. Online ahead of print;
26. Berry SD, Rothbaum RR, Kiel DP, Lee Y, Mitchell SL. Association of Clinical Outcomes With Surgical Repair of Hip Fracture vs Nonsurgical Management in Nursing Home Residents With Advanced Dementia. *JAMA Intern Med.* 2018;178(6):774-80.

# Influencia de la lactancia materna en el metabolismo mineral óseo después de la menopausia

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000200003>

Carreras-Díaz R<sup>1</sup>, Saavedra-Santana P<sup>2</sup>, Gómez de Tejada-Romero MJ<sup>1,3</sup>, Martín-Martínez A<sup>4</sup>, Sosa-Henríquez M<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)

<sup>2</sup> Departamento de Matemáticas, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)

<sup>3</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla. Sevilla (España)

<sup>4</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria (España)

<sup>5</sup> Unidad Metabólica Ósea, Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)

Fecha de recepción: 01/04/2021 - Fecha de aceptación: 22/05/2021

## Resumen

**Objetivo:** Los estilos de vida y la historia ginecológica parecen influir en el metabolismo mineral óseo. Existen datos contradictorios sobre los posibles efectos de la lactancia materna en el posterior desarrollo de una osteoporosis densitométrica o la aparición de fracturas por fragilidad. El objetivo de este estudio fue valorar dichos efectos.

**Material y métodos:** Estudio observacional, transversal, abierto, realizado en 758 mujeres postmenopáusicas que fueron clasificadas en dos grupos, dependiendo de que hubieran lactado a sus hijos o no. Se recogieron datos sobre estilos de vida, historia ginecológica y fracturas por fragilidad. Se les realizó una analítica general, con función renal, hepática, lípidos, iones, así como marcadores bioquímicos de remodelado óseo, hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D (25HCC). Se les determinó la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar y en la extremidad proximal del fémur mediante absorciometría dual de rayos X (DXA). Así mismo se les realizó una medición mediante ultrasonografía cuantitativa (QUS) en el calcáneo del pie dominante. Los datos crudos, después de ser comparados por grupos, fueron ajustados aplicando el método de pareamiento por puntuación de propensión o *propensity score matching*, realizándose una comparación más precisa de las variables estudiadas.

**Resultados:** Los resultados previos a la aplicación del *propensity score* fueron ajustados por la edad y el índice de masa corporal (IMC), dado que en el estudio basal se apreciaron diferencias significativas en estas variables entre ambos grupos (prevalencia de las fracturas de cadera y la cifosis y en los siguientes parámetros bioquímicos: concretamente ácido úrico, glucosa, HDL-colesterol, triglicéridos y fósforo). Estas diferencias desaparecieron tras realizar el ajuste por las variables que fueron incluidas en el modelo por la regresión logística lineal aplicada.

Tras realizar el ajuste con el *propensity score matching* y con el modelo de regresión lineal finalmente obtenido, no se obtuvo una influencia de la lactancia materna en la densidad mineral ósea, en la prevalencia de osteoporosis densitométrica o en la aparición de fracturas por fragilidad después de la menopausia.

**Conclusión:** La lactancia materna no se asocia a mayores o menores valores de densidad mineral ósea, a la prevalencia de osteoporosis densitométrica ni a la presencia de fracturas por fragilidad.

**Palabras clave:** lactancia materna, embarazo, osteoporosis, fracturas por fragilidad, *propensity score matching*, densidad ósea.



## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis se define como una enfermedad del esqueleto en la que se produce una disminución de la resistencia ósea que conduce a un incremento del riesgo de fractura, habitualmente por un traumatismo poco intenso<sup>1</sup>. Aunque en la práctica clínica puede observarse cualquier fractura, con la excepción de los huesos del cráneo, la más prevalente es la vertebral y la más grave la de la extremidad proximal del fémur<sup>2</sup>, dada su importante morbilidad y mortalidad<sup>3</sup>. En la aparición de las fracturas por fragilidad o fracturas osteoporóticas influyen factores genéticos, antropométricos, nutricionales y de estilos de vida<sup>4-11</sup>, pero también pueden hacerlo factores ginecológicos y obstétricos<sup>12</sup>. Entre ellos, la lactancia materna ha demostrado que ejerce una función reproductiva esencial en la mujer y protege a la madre del desarrollo de muchas enfermedades, como el cáncer o la diabetes<sup>11-14</sup>.

Sin embargo, es menos definido su efecto sobre el metabolismo mineral óseo, siendo los resultados publicados a menudo contradictorios. Algunos de estos estudios indican que una lactancia materna prolongada podría asociarse a un aumento de la densidad mineral ósea (DMO) y a una menor prevalencia de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas<sup>12-16</sup>, mientras que otros sugieren precisamente lo contrario, que la lactancia materna prolongada es un factor de riesgo para la aparición de osteoporosis y de fracturas por fragilidad<sup>17-21</sup>. Por último, se han publicado también trabajos que no encuentran ningún efecto, ni beneficioso ni perjudicial<sup>22-24</sup>.

Por todo ello, hemos realizado el presente estudio en una población de mujeres postmenopáusicas con el fin de establecer si la lactancia materna se asocia o no a la aparición posterior de osteoporosis densitométrica y a la presencia de fracturas por fragilidad, con la particularidad de que, para ello, se empleó el método de pareamiento por puntuación de propensión o *propensity score matching*, método que permite realizar una comparación más precisa de las variables estudiadas en los grupos establecidos haciéndolos más homogéneos, y que describiremos más detalladamente a continuación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyó un total de 758 mujeres, que fueron estudiadas en la Unidad Metabólica Ósea del Hospital Universitario Insular en el período entre 2016-2020. Fueron informadas de los objetivos del estudio y dieron su consentimiento informado. Todas completaron un cuestionario, previamente validado y utilizado en otros estudios clínicos similares sobre osteoporosis<sup>25,26</sup>. También se les realizó una exploración física básica que incluyó la medición de la talla y el peso para el posterior cálculo del índice de masa corporal (IMC). Posteriormente se les agrupó en mujeres que habían lactado (casos) y mujeres que no lo hicieron (controles)

### Recogida de muestras y técnicas de laboratorio

Las muestras de sangre y de orina se recogieron por la mañana, entre las 8:00 y las 9:00 horas, después de una noche en ayunas. La sangre se recogió en los oportunos tubos específicos para cada determinación, con la menor compresión venosa posible, y fue centrifugada a 1.500 g durante 10 minutos; el suero fue separado en alícuotas y almacenado antes de una hora desde la extracción a -20°C hasta que los análisis bioquímicos fueran realizados, aunque la mayor parte de los mismos se efectuaron el mismo

día de la extracción. La glucosa, la urea, la creatinina, el calcio, el fósforo inorgánico, las proteínas totales, el colesterol total y sus fracciones y los triglicéridos fueron medidos utilizando técnicas colorimétricas estandarizadas y automatizadas en un autoanalizador (Kodak Ektachem Clinical Chemistry Slides). El calcio sérico fue corregido de acuerdo a las proteínas totales por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{Calcio corregido} = \text{calcio previo (mg/dl)} / [0,55 + \text{proteínas totales (g/l)/16}]$$

### Determinación de los valores ultrasonográficos en el calcáneo

Se estimaron los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo del pie dominante por medio de un ultrasonógrafo Sahara® Hologic® (Bedford, Massachusetts, EE.UU.). Este aparato mide tanto la atenuación ultrasónica de banda ancha, (*Broadband ultrasound attenuation*, BUA), como la velocidad del sonido (*Speed of sound*, SOS) en la región de interés del calcáneo. Los valores de BUA y SOS se combinan en un único parámetro denominado índice cuantitativo ultrasónico (*Quantitative ultrasound index*, QUI), conocido también como índice de consistencia o *stiffness*, que se obtiene por medio de la fórmula:

$$\text{QUI} = 0,41(\text{SOS}) + 0,41(\text{BUA}) - 571$$

Los valores de T-score se calcularon a partir de los valores publicados como normales para la población española<sup>27</sup>.

### Densidad mineral ósea (DMO)

La DMO fue medida por absorciometría radiológica dual (DXA), tanto en la columna lumbar (L2-L4) como en la extremidad proximal del fémur, con un densitómetro Hologic Discovery®, (Hologic Inc, Waltham, EE.UU.), cuya precisión es del 0,75-0,16%. Las mediciones fueron realizadas por el mismo operador, por lo que no existió variación interobservador. Los valores de T-score se calcularon a partir de los valores publicados como normales para la población canaria<sup>28</sup>.

### Diagnóstico de osteoporosis y de fracturas por fragilidad

Se consideró que existía osteoporosis cuando se obtuvo un valor de T-score igual o inferior a -2,5 en alguna de las 3 localizaciones anatómicas donde se determinó la densidad mineral ósea: columna lumbar L2-L4, cuello femoral o total de cadera.

Se diagnosticó la existencia de una fractura por fragilidad cuando se produjeron sin un traumatismo que la justificara o por una caída como máximo de la altura de la mujer. Las fracturas fueron confirmadas por informes médicos disponibles en su historia clínica: servicios de Urgencias, Traumatología, Rehabilitación, o tras analizar sus radiografías.

### Ética

El estudio se realizó siguiendo las normas de la Declaración de Helsinki<sup>29</sup> y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Insular. A todos los pacientes se les informó de los objetivos del trabajo y se les solicitó su consentimiento informado.

### Análisis estadístico

#### Análisis univariante

Inicialmente realizamos un análisis de las variables numéricas estudiando si las mismas seguían o no una distribu-

Tabla 1. Características basales de las mujeres estudiadas

	Lactancia materna		Valor de p
	Sí N = 457	No N = 301	
Edad (años)	63,4 ± 11,7	57,3 ± 13,8	<0,001
IMC* (kg/m <sup>2</sup> )	27,8 ± 5,1	26,4 ± 6,1	<0,001
Consumo de tabaco, n (%)			0,787
Sí	71 (15,5)	52 (17,3)	
No	305 (66,7)	199 (66,1)	
Ex-fumadora	81 (17,7)	50 (16,6)	
Consumo de alcohol, n (%)			0,582
Sí	205 (45,0)	126 (41,9)	
No	246 (53,9)	173 (57,5)	
Ex-bebedora	5 (1,1)	2 (0,7)	
Actividad física, n (%)			0,897
Sedentaria	303 (67,2)	205 (68,8)	
Ligera	123 (27,3)	77 (25,8)	
Moderada	25 (5,5)	16 (5,4)	
Diabetes			0,696
Insulin-dependiente	9 (2,0)	6 (2,0)	
No insulin-dependiente	53 (11,6)	29 (9,6)	
No diabetes	395 (86,4)	266 (88,4)	
Fracturas, n (%)			
Todas las fracturas	157 (34,4)	84 (28,1)	0,071
Vertebrales	45 (10,3)	26 (9,3)	0,665
Cadera	20 (4,6)	4 (1,4)	<b>0,023</b>
Colles	36 (8,2)	20 (7,1)	0,606
Caídas	167 (37,0)	93 (31,0)	0,089
Cifosis	114 (25,5)	48 (16,0)	<b>0,002</b>
Ingesta actual de calcio (mg/día)	700 (600-850)	700 (537-850)	0,425

Los datos son expresados como medias ± desviaciones típicas, medianas (IQR) y frecuencias en número (%); \* IMC: índice de masa corporal.

ción normal. Posteriormente efectuamos un estudio descriptivo. Las variables categóricas se resumieron mediante porcentajes, y las numéricas mediante medias y desviaciones estándar si seguían la normalidad, o como mediana y su rango intercuartílico (percentiles = 25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup>) si no lo hacían. Para estudiar las posibles asociaciones entre variables categóricas, se utilizó el test de la Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) y como medida de asociación la *odds ratio* (OR), la cual se estimó mediante un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). En aquellos casos en los que hubiese celdas con menos de 5 casos se aplicó la prueba exacta de Fischer.

Para evaluar la asociación entre una variable cuantitativa y una variable categórica, se usó el test t de Student o ANOVA (en caso de que hubiera más de 2 categorías) para variables de distribución normal, o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para las no normales. En todos los casos se consideró el nivel de significación en el 5% ( $p < 0,05$ ).

#### Propensity score matching

Para establecer la asociación entre la lactancia materna y la presencia de fracturas por fragilidad de forma más precisa y eliminar la influencia de otras variables, para cada caso de mujer lactante se seleccionó un control similar no lactante (pareamiento o *matching*). Este proceso se basó en el método denominado pareamiento por puntuación por propensión o *propensity score matching*, el cual es en nuestro caso definido por la probabilidad condicional de que la lactancia esté condicionada por aquellas variables que podrían actuar como factores de confusión. El *propensity score* se obtuvo para cada paciente utilizando la regresión logística, en la cual, la variable final fue la lactancia materna. Las covariables incluidas en el modelo fueron seleccionadas utilizando el algoritmo de enumeración completa y los criterios de información Akaike (*Akaike Information Criterion*, AIC).

**Tabla 2. Valores de densidad mineral ósea obtenidos por densitometría (DXA) y ultrasonidos (QUS), valores ajustados por edad e IMC y prevalencia de osteoporosis densitométrica**

	Sí N = 457	No N = 301	Valor de p
Densitometría (DXA)			
L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	0,828 (0,7 ; 0,942)	0,842 (0,7 ; 0,980)	0,624
T-score	-2,0 (-2,8 ; -0,942)	1,9 (-3,0 ; -0,5)	
Cuello femoral (g/cm <sup>2</sup> )	0,655 (0,6 ; 0,738)	0,673 (0,6 ; 0,768)	0,080
T-score	-1,6 (-2,3 ; -0,9)	-1,5 (-2,3 ; -0,6)	
Total cadera (g/cm <sup>2</sup> )	0,784 (0,7 ; 0,881)	0,788 (0,7 ; 0,893)	0,923
T-score	-1,2 (-1,3 ; -1,1)	-1,2 (-1,3 ; -1,0)	
Ultrasonidos (QUS)			
BUA (dB/mHz)	60,8 (58,9 ; 62,7)	60,9 (58,6 ; 63,2)	0,950
SOS (m/s)	1522 (1519 ; 1525)	1522 (1518 ; 1526)	0,963
QUI	78,1 (76,0 ; 80,1)	77,7 (75,2 ; 80,2)	0,824
Osteoporosis densitométrica*, n (%)	205 (44,9%)	134 (44,5%)	0,927

Medianas (IC 95%) ajustadas por edad e índice de masa corporal (IMC); \*: presencia de una T-score inferior a -2,5 en alguna de las 3 localizaciones donde se determinó la densidad mineral ósea (DXA), expresada en número (%).

#### Pareamiento (Matching)

Posteriormente realizamos un análisis ajustado 1 a 1 sin reemplazo, basados en el *propensity score* de cada paciente. El *caliper* o calibrador elegido fue 0,7. Después del ajuste por el *propensity score* las características basales fueron comparadas por el test de McNemar para las variables binarias o con el t-test o el de Wilcoxon, según conviniera en cada caso, para las variables continuas y los datos apareados. Las variables que fueron seleccionadas por el programa para ser incluidas en el pareamiento fueron un total de 13: edad, IMC, caídas, uso de estatinas o de tiazidas, ácido úrico, colesterol total, HDL-colesterol, triglicéridos, la presencia de cifosis y los valores densitométricos en L2-L4, cuello femoral y total de cadera. Además, establecimos el éxito del ajuste del *propensity score* balanceando el ajuste de las covariables en los dos grupos utilizando las diferencias estandarizadas. Aquellas diferencias inferiores al 10% apoyaron la asunción de equilibrio entre los dos grupos. El nivel de significación estadística se estableció al 5% ( $p < 0,05$ ). Los datos fueron analizados utilizando el programa R, versión 3.6.1 (R Development Core Team, 2019).

#### RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las características basales de las mujeres incluidas en el estudio, agrupadas en lactantes o no lactantes. Aquellas que habían lactado tenían más edad ( $63,4 \pm 11,7$  años frente a  $57,3 \pm 13,8$  años,  $p < 0,001$ ) y mayor IMC, ( $27,8 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup> frente a  $26,4 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup>), se realizaron tras ajustar por estas dos variables. La prevalencia de fractura de cadera fue mayor entre las mujeres que habían lactado significativamente, significación que posteriormente desapareció al realizarse el ajuste por edad e IMC.

En la tabla 2 se muestran los valores de DMO obtenidos en la columna lumbar (L2-L4) y en la extremidad proximal del fémur con sus correspondientes T-scores.

También se muestran los valores de índices ultrasonográficos obtenidos en el calcáneo, concretamente el coeficiente de atenuación ultrasonográfica (BUA), la velocidad del sonido (SOS) y el índice de consistencia o *Stiffness* (QUI). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los valores obtenidos entre ambos grupos estudiados. La prevalencia de osteoporosis fue similar entre ambos grupos: 44,9% en las mujeres que habían lactado y 44,5% en las que no lo habían hecho, ( $p = 0,927$ ).

En la tabla 3 se muestran los valores bioquímicos que obtuvimos en ambos grupos estudiados antes de realizar el ajuste. Se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en los valores séricos de ácido úrico, HDL-colesterol, triglicéridos y fósforo. Todas estas diferencias posteriormente desaparecieron cuando se realizó el pareamiento por el *propensity score*.

En la tabla 4 se muestran las características de las pacientes del estudio después de realizarse el pareamiento de acuerdo al *propensity score* de cada una de ellas. Se muestran las variables seleccionadas por el programa para efectuar dicho pareamiento, que fueron un total de 13, entre ellas todas las que previamente habían mostrado diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones crudas. Como consecuencia de este pareamiento, el tamaño muestral se redujo sustancialmente hasta el extremo de que el número de mujeres quedó finalmente conformado por 254 mujeres en cada grupo. Como prueba de la corrección de este pareamiento, se observa que las diferencias estandarizadas son inferiores al 10%, lo que indica la homogeneidad de las variables entre ambos grupos.

En la tabla 5 se muestra los datos obtenidos al aplicar la regresión logística condicional para la presencia de fracturas por fragilidad. Después del pareamiento, la lactancia materna no mostró asociación con las fracturas por fragilidad.

**Tabla 3. Datos bioquímicos de las pacientes incluidas en el estudio, clasificadas en si habían lactado o no, ajustados por edad e IMC**

	Lactancia materna		Valor de p
	Sí N = 457	No N = 301	
Urea (mg/dL)	34 (28 - 41)	33 (27 - 40)	0,189
Creatinina (mg/dL)	0,8 (0,8 - 0,9)	0,8 (0,8 - 0,9)	0,460
Ácido úrico (mg/dL)	4,3 (3,7 - 5,2)	4,2 (3,6 - 5)	<b>0,028</b>
Glucosa (mg/dL)	96 (89 - 105)	95 (88 - 103)	<b>0,054</b>
Colesterol total (mg/dL)	213 (186 - 238)	212 (186 - 240)	0,843
HDL-colesterol (mg/dL)	59 (50 - 68)	61 (51 - 72)	<b>0,040</b>
LDL-colesterol (mg/dL)	128 (106 - 151)	130 (108 - 158)	0,615
Triglicéridos (mg/dL)	110 (82 - 150)	98 (75 - 126)	<b>&lt;0,001</b>
Calcio (mg/dL)	9,9 (9,5 - 10,3)	9,8 (9,4 - 10,2)	0,092
Fósforo (mg/dL)	3,4 (3,1 - 3,8)	3,5 (3,1 - 3,9)	<b>0,029</b>
Proteínas totales (g/L)	7,1 (6,9 - 7,5)	7,1 (6,9 - 7,4)	0,924
25-hidroxicoalciferol (ng/mL)	22,1 (16 - 30)	21,9 (16 - 31,1)	0,565
Hormona paratiroidea (PTH) (pg/mL)	48 (36 - 75)	46 (35 - 70)	0,609
FATR* (UI/L)	82 (63 - 104)	79 (65 - 98)	0,694
Beta-crosslaps (ng/mL)	0,4 (0,2 - 0,61)	0,4 (0,2 - 0,61)	0,807
Osteocalcina (ng/mL)	20 (13 - 31)	19 (12 - 29)	0,319
Procolágeno tipo I (P1NP) (ng/mL)	43 (31 - 60)	43 (27 - 59)	0,412

\*FATR: fosfatasa ácida tartrato-resistente.

## DISCUSIÓN

La osteoporosis es una enfermedad muy prevalente en la que las fracturas constituyen su única complicación clínica<sup>2,30</sup>. En la etiopatogenia de la osteoporosis postmenopáusicas se han implicado diversos factores de riesgo, relacionados con los estilos de vida<sup>4-7,12</sup>, la genética<sup>8</sup> e incluso con la historia ginecológica<sup>12,14</sup>.

Uno de los aspectos etiopatogénicos sobre los que no existe consenso es en el efecto que la lactancia materna, que se realiza en una etapa de la vida en la que la mujer es obviamente más joven, puede tener en el posterior desarrollo de una osteoporosis después de la menopausia. Algunos estudios sugieren que el “balance negativo de calcio” que se produciría durante la lactancia podría generar una posterior pérdida de masa ósea que se manifestaría después de la menopausia con un mayor riesgo de desarrollo de una osteoporosis densitométrica y/o de fracturas por fragilidad<sup>17-21</sup>.

De hecho, durante la lactancia, la madre suministra al feto alrededor de 300 mg diarios de calcio, cuya fuente es fundamentalmente ósea, lo que produce una pérdida de entre el 5-10% de la masa ósea materna<sup>31</sup>, bastando de 3-6 meses de lactancia para que se produzca esta pérdida<sup>32</sup>. Sin embargo, a la hora de estudiar y tratar de establecer los factores ginecológicos y/o obstétricos que

pueden influir en el metabolismo mineral óseo, algunos autores valoran solo la presencia o ausencia de embarazos<sup>16</sup>, otros estudian el número de embarazos<sup>21</sup> no faltando quien analice la edad en la que se produce el primer embarazo<sup>20</sup>. Por otra parte, otros autores sugieren que el organismo se adapta a esta situación, pues es transitoria y con varios mecanismos homeostáticos compensatorios restaura el equilibrio en el metabolismo mineral óseo. Otros autores sugieren que cuando la lactancia se prolonga hasta un año, sería correcto informar a la madre de la necesidad de que adquiriera hábitos nutricionales y de actividad física que faciliten esta recuperación<sup>33,34</sup>.

Existen también notables diferencias en el método a utilizar para valorar el efecto de la lactancia sobre el metabolismo mineral óseo. En unos estudios se analizan los cambios en la DMO<sup>16,35</sup>, mientras que otros estudian el riesgo de desarrollar fracturas por fragilidad<sup>12,15,36</sup>, especialmente fracturas de cadera<sup>18,37</sup>. Curiosamente, no hemos podido encontrar en la literatura estudios que analicen el efecto de la lactancia materna sobre un aspecto muy importante del esqueleto que es la calidad ósea, hasta tal punto importante que algunos autores consideran que ésta contribuye de una manera más importante al riesgo de fractura que la cantidad medida por DMO<sup>38</sup>.

**Tabla 4. Características de las mujeres del estudio después del pareamiento por el propensity-score**

	Lactancia materna		Valor de p	% de diferencia estandarizada*
	Sí N = 254	No N = 254		
Edad (años)	60,4 ± 11,0	60,1 ± 11,1	0,712	-2,9676
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 ± 5,7	27,0 ± 6,2	0,665	-3,4992
Caídas	80 (31,5)	82 (32,3)	0,923	1,6807
Estatinas	79 (31,1)	86 (33,9)	0,550	5,8122
Tiazidas	26 (10,2)	23 (9,1)	0,775	-4,1077
Ácido úrico (mg/dL)	4,4 ± 1,2	4,4 ± 1,3	0,567	-4,8984
Colesterol total (mg/dL)	214,7 ± 39,1	216,7 ± 45,9	0,615	4,2572
HDL-colesterol (mg/dL)	62,4 ± 15,0	62,1 ± 16,1	0,845	-1,6184
Triglicéridos (mg/dL)	4,6 ± 0,4	4,6 ± 0,4	0,711	2,8626
L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,972	0,2958
T-score	-1,9 ± 1,5	-1,8 ± 1,7		
Cuello femoral (g/cm <sup>2</sup> )	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,258	9,1552
T-score	1,5 ± 1,1	-1,4 ± 1,2		
Total de cadera (g/cm <sup>2</sup> )	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,880	1,2448
T-score	-1,3 ± 1,4	-1,2 ± 1,6		
Cifosis	53 (20,9)	46 (18,1)	0,470	-7,1422
Fracturas por fragilidad n (%)	75 (29,5)	74 (29,1)	1	-0,8647
Osteoporosis densitométrica** n (%)	115 (44,1)	117 (44,8)	0,933	-1,540

Los datos se expresan en media ± desviación típica y frecuencias: n (%); el calibrador (*caliper*) seleccionado fue 0,5; \*: obsérvese que todas las diferencias estandarizadas fueron inferiores o iguales al 10%; \*\*: presencia de una T-score inferior a -2,5 en alguna de las 3 localizaciones donde se determinó la densidad mineral ósea (DXA).

**Tabla 5. Regresión logística condicional para la presencia de fracturas por fragilidad. Después del pareamiento, la lactancia materna no mostró asociación con las fracturas por fragilidad**

	Lactancia materna		Valor de p*	OR (IC 95%)**
	Sí N = 254	No N = 254		
<b>Fracturas por fragilidad</b>			0,002	-
No, n (%)	179 (70,5)	180 (70,9)		1 (Referencia)
Sí, n (%)	75 (29,5)	74 (29,1)		1,018 (0,704 – 1,447)

\*: test de razón de verosimilitudes; \*\*: regresión logística condicional; OR: *odds ratio*.

Se han realizado algunos estudios con el fin de conocer cuales son los cambios que se producen en el metabolismo mineral óseo en la mujer en el momento en que están lactando. Así, Carneiro y cols. sugirieron la hipótesis de que en estas mujeres se produce un desacoplamiento entre los osteoblastos y osteoclastos que conduce a una pérdida rápida de masa ósea<sup>39</sup>.

En una revisión realizada por Sower sobre el efecto de embarazo y lactancia sobre el metabolismo mineral óseo, se recoge una amplia variabilidad en los resultados

obtenidos en las distintas publicaciones, lo cual se considera que en gran parte se debe a la heterogeneidad de la metodología empleada en estos estudios<sup>40</sup>.

Las mujeres incluidas en nuestro estudio fueron 758, de las cuales no habían lactado 301 (39,7%) y sí lo habían hecho 457 (60,3%). Todas ellas eran postmenopáusicas y en el análisis de sus características clínicas en la evaluación basal constatamos la existencia de diferencias estadísticamente significativas en la edad y en el IMC, motivo por el que los valores densitométricos y los

parámetros analíticos recogidos en las tablas 2 y 3 se compararon después de ajustar por estas dos variables.

La distribución de los estilos de vida, como el consumo de tabaco, la actividad física en el tiempo libre y la prevalencia de diabetes, mostró cifras similares de prevalencia, sin obtenerse diferencias estadísticamente significativas. En un estudio realizado por Yan y cols. en mujeres chinas encontraron que las diferencias observadas en la DMO en mujeres postmenopáusicas que habían lactado y las que no lo habían hecho se debían a la edad, el IMC y el número de embarazos y no al hecho de haber o no lactado<sup>21</sup>. Dado el conocido efecto de la edad e IMC sobre la DMO<sup>9</sup> en nuestro estudio decidimos ajustar por estas variables.

Las mujeres de ambos grupos, lactantes y no lactantes, mostraron valores similares de DMO tanto en la columna lumbar como en la extremidad proximal del fémur. Algunos estudios han descrito que las mujeres que lactan tienen valores de DMO más bajos que aquellas que no lo hacen<sup>20,24,32</sup>, pero hay otros autores que encuentran lo contrario: un efecto protector con valores más elevados de DMO y menor riesgo de osteoporosis densitométrica<sup>18,31</sup>. Un estudio realizado en Corea en más de un millón de mujeres<sup>41</sup> obtuvo que los parámetros que se asociaban de manera independiente con un aumento del riesgo de fractura fueron la presencia de una menarquia tardía, una menopausia precoz y, por lo tanto, un periodo reproductivo menor, pero no la lactancia materna, hallazgo que coincide con nuestros resultados.

En la bibliografía que hemos consultado no encontramos estudios que relacionasen la lactancia materna con la calidad ósea valorada por ultrasonidos en mujeres postmenopáusicas, y tan solo encontramos un estudio realizado en mujeres premenopáusicas<sup>42</sup> que reportaron

un efecto beneficioso. En nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los índices ultrasonográficos, por lo que podemos aceptar que la lactancia materna no ejerce ningún efecto, ni positivo ni negativo sobre la calidad ósea estimada por estas mediciones. Las diferencias estadísticamente significativas que hemos encontrado en los datos bioquímicos los consideramos clínicamente irrelevantes<sup>43</sup>, ya que se encuentran dentro del rango de la normalidad establecido por el laboratorio, y no tienen una repercusión clínica.

Al aplicar la técnica estadística del método *propensity score matching* conseguimos un mejor ajuste de las mujeres para homogeneizar ambos grupos. Las variables establecidas por el programa para ser incluidas en el ajuste se muestran en la tabla 4 y se aprecia en la misma que el porcentaje de diferencia estandarizada oscila entre -7,1422 y 9,1552. Esto indica un ajuste muy bueno, el cual se ha establecido por consenso como inferior al 10%. Si bien como consecuencia de este ajuste, el número de mujeres estudiadas disminuyó a 254 en cada grupo, gracias al mismo pudimos establecer de forma más precisa, al aplicar la regresión logística condicional, que la lactancia materna no tiene ningún efecto sobre la presencia de fracturas por fragilidad después de producirse la menopausia.

En conclusión, nuestro estudio sugiere que la lactancia materna no tiene ningún efecto, ni positivo ni negativo, sobre el metabolismo mineral óseo tras la menopausia, de acuerdo a los resultados bioquímicos obtenidos (con marcadores de remodelado óseo, vitamina D y PTH) y los densitométricos (con DXA y QUS). Finalmente, el método *propensity score matching* nos permitió confirmar que tampoco influía sobre la prevalencia de fracturas por fragilidad tras la menopausia.



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

## Bibliografía

- Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1439-43.
- Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet.* 2019;393(10169):364-76.
- Sosa-Henríquez M, Segarra-Sánchez MC, Limiñana-Cañal JM, Hernández-Hernández D, González-Pacheco A, Betancor-León P. Morbilidad y mortalidad de la fractura osteoporótica de la extremidad proximal del fémur tras un año de seguimiento. *Med Clin.* 1993;101(13):481-3.
- Navarro MC, Sosa M, Saavedra P, Lainez P, Marrero M, Torres M, et al. Poverty is a risk factor for osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2009;20(3):393-8.
- Navarro MDC, Saavedra P, Jódar E, Gómez De Tejada MJ, Mirallave A, Sosa M. Osteoporosis and metabolic syndrome according to socio-economic status, contribution of PTH, vitamin D and body weight: The Canarian osteoporosis poverty study (COPS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(5):681-6.
- Gómez-De-Tejada Romero MJ, Navarro Rodríguez MDC, Saavedra Santana P, Quesada Gómez JM, Jódar Gimeno E, Sosa Henríquez M. Prevalence of osteoporosis, vertebral fractures and hypovitaminosis D in postmenopausal women living in a rural environment. *Maturitas.* 2014;77(3):282-6.
- Stattin K, Michaëlsson K, Larsson SC, Wolk A, Byberg L. Leisure-time physical activity and risk of fracture: a cohort study of 66,940 men and women. *J Bone Miner Res.* 2017;32(8):1599-606.
- Trajanoska K, Rivadeneira F. The genetic architecture of osteoporosis and fracture risk. *Bone [Internet].* 2019;126:2-10.
- Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):223-33.
- De Luis Román DA, Aller R, Perez Castrillon JL, De Luis J, Gonzalez Sagrado M, Izaola O, et al. Effects of dietary intake and life style on bone density in patients with diabetes mellitus type 2. *Ann Nutr Metab.* 2004;48(3):141-5.
- Marsh AG, Sánchez TV, Michelsen O, Chaffee F, Fagal SM. Vegetarian lifestyle and bone mineral density. *Am J Clin Nutr.* 1988;48:837-41.
- Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Cannata-Andía JB. Determinants of incidence of osteoporotic fractures in the female Spanish population older than 50. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):2013-7.
- Rea MF. Os benefícios da amamentação para a saúde da mulher. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(5):142-6.
- Schnatz PF, Marakovits KA, O'Sullivan DM. Assessment of postmenopausal women and significant risk factors for osteoporosis. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(9):591-6.
- Wang Q, Huang Q, Zeng Y, Liang JJ, Liu SY, Gu X, et al. Parity and osteoporotic fracture risk in postmenopausal women: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):319-30.
- Song SY, Kim Y, Park H, Kim YJ, Kang W, Kim EY. Effect of parity on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2017;101:70-6.
- Ozdemir F, Demirbag D, Rodoplu M. Reproductive factors affecting the bone mineral density in postmenopausal women. *Tohoku J Exp Med.* 2005;205(3):277-85.
- Gumming RG, Klineberg RJ. Breastfeeding and other reproductive factors and the risk of hip fractures in elderly women. *Int J Epidemiol.* 1993;22(4):684-91.
- Bolzetta F, Veronese N, De Rui M, Berton L, Carraro S, Pizzato S, et al. Duration of breastfeeding as a risk factor for vertebral fractures. *Bone [Internet].* 2014;68:41-5.
- Kim HJ, Kwon H, Oh SW, Lee CM, Joh HK, Kim Y, et al. Breast feeding is associated with postmenopausal bone loss: Findings from the Korea national health and nutrition examination survey. *Korean J Fam Med.* 2015;36(5):216-20.
- Yan G, Huang Y, Cao H, Wu J, Jiang N, Cao X. Association of breastfeeding and postmenopausal osteoporosis in Chinese women: a community-based retrospective study. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):1-7.
- Ramalho AC, Lazaretti-Castro M, Houache O, Vieira JG, Cafalli F, Tavares F. Osteoporotic fractures of proximal femur: clinical and epidemiological features in a population of the city of Sao Paulo. *Sao Paulo Med J.* 2001;119(2):48-53.
- Crandall CJ, Liu J, Cauley J, Newcomb PA, Manson JAE, Vitolins MZ, et al. Associations of Parity, Breastfeeding, and Fractures in the Women's Health Observational Study. *Obs Gynecol.* 2017;130(1):171-80.
- Miyamoto T, Miyakoshi K, Sato Y, Kasuga Y, Ikenoue S, Miyamoto K, et al. Changes in bone metabolic profile associated with pregnancy or lactation. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-13.
- Sosa M, Saavedra P, Del Pino-Montes J, Alegre J, Pérez-Cano R, Martínez Díaz Guerra G, et al. Postmenopausal women with Colles' fracture have lower values of bone mineral density than controls as measured by quantitative ultrasound and densitometry. *J Clin Densitom.* 2005;8(4):430-5.
- Del Carmen Navarro M, Saavedra P, Gómez-de-Tejada MJ, Suárez M, Hernández D, Sosa M. Discriminative ability of heel quantitative ultrasound in postmenopausal women with prevalent vertebral fractures: Application of optimal threshold cutoff values using classification and regression tree models. *Calcif Tissue Int.* 2012;91(2):114-20.
- Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gómez C, González-Macías J, et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: Normative data and precision in the Spanish population. *Osteoporos Int.* 2002;13(6):487-92.
- Sosa M, Hernández D, Estévez S, Rodríguez M, Limiñana JM, Saavedra P, et al. The range of bone mineral density in healthy canarian women by dual X-ray absorptiometry radiography and quantitative computer tomography. *J Clin Densitom.* 1998;4:385-93.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2013-6.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285(6):785-95.
- Xiao H, Zhou Q, Niu G, Han G, Zhang Z, Zhang Q, et al. Association between breastfeeding and osteoporotic hip fracture in women: A dose-response meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):1-7.
- Kovacs CS. The skeleton is a storehouse of mineral that is plundered during lactation and (fully?) replenished afterwards. *J Bone Miner Res.* 2017;32(4):676-80.
- Grizzo FME, Alarcão ACJ, Dell' Agnolo CM, Pedroso RB, Santos TS, Vissoci JRN, et al. How does women's bone health recover after lactation? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2020;31(3):413-27.
- Lee EN. Effects of parity and breastfeeding duration on bone density in postmenopausal women. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci) [Internet].* 2019;13(2):161-7.
- Karlsson MK, Ahlborg HG, Karlsson C. Maternity and bone mineral density. *Acta Orthop Scand.* 2005;76(1):2-13.
- Duan X, Wang J, Jiang X. A meta-analysis of breastfeeding and osteoporotic fracture risk in the females. *Osteoporos Int.* 2017;28(2):495-503.
- Bjørnerem Å, Ahmed LA, Jørgensen L, Størmer J, Joakimsen RM. Breastfeeding protects against hip fracture in postmenopausal women: The Tromsø study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(12):2843-50.
- Wallach S, Feinblatt JD, Carstens JH, Avioli L V. The bone "quality" problem. *Calcif Tissue Int.* 1992;51(3):169-72.
- Carneiro RM, Prebhallala L, Tedesco MB, Sereika SM, Hugo M, Hollis BW, et al. Lactation and bone turnover: A conundrum of marked bone loss in the setting of coupled bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1767-76.
- Sowers M. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996;11(8):1052-60.
- Yoo JE, Shin DW, Han K, Kim D, Yoon JW, Lee DY. Association of female reproductive factors with incidence of fracture among postmenopausal women in Korea. *JAMA Netw Open.* 2021;4(1):e2030405.
- Canal-Macias ML, Roncero-Martin R, Moran JM, Lavado-Garcia JM, Costa-Fernandez MDC, Pedrera-Zamorano JD. Increased bone mineral density is associated with breastfeeding history in premenopausal Spanish women. *Arch Med Sci.* 2013;9(4):703-8.
- Yang L, Waldhoer T. Statistically significant but clinically irrelevant correlation? *Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(17-18):547-8.

# Efecto de la suplementación con vitamina D en los efectos secundarios musculoesqueléticos relacionados con los inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama: cohorte B-ABLE

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000200004>

Pineda-Moncusí M<sup>1</sup>, Servitja S<sup>2</sup>, Extebarria Foronda I<sup>3</sup>, García-Vives E<sup>4</sup>, Cos ML<sup>4</sup>, Giménez-Argente C<sup>4</sup>, Rodríguez-Morera J<sup>4</sup>, Rial A<sup>4</sup>, García-Giralt N<sup>1</sup>, Xavier Nogues X<sup>1,4</sup>, Ovejero D<sup>1,4</sup>

1 Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM). Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Barcelona (España)

2 Programa de Investigación en Cáncer. Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM). Barcelona (España)

3 Departamento de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Hospital Alto Deba. Guipúzcoa (España)

4 Departamento de Medicina Interna. Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona (España)

Fecha de recepción: 10/02/2021 - Fecha de aceptación: 25/05/2021

Trabajo remitido como prestación por una beca FEIOMM Traslacional 2019

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D en las complicaciones musculoesqueléticas relacionadas con el tratamiento con inhibidores de la aromatasa (IA) en pacientes con cáncer de mama.

**Material y métodos:** Estudio observacional prospectivo de mujeres en tratamiento con IA, reclutadas en la cohorte B-ABLE. Las pacientes con niveles séricos iniciales de 25(OH)D (25-hidroxivitamina D) <30 ng/ml recibieron una dosis de 16.000 UI de calcifediol oral cada 2 semanas. La artralgia y la pérdida ósea relacionadas con los IA se evaluaron a los 3 meses y al año de seguimiento, respectivamente. Los análisis de asociación del *status* de vitamina D a los 3 meses con eventos musculoesqueléticos se realizaron mediante modelos de regresión lineal multivariante ajustados. Además, se evaluó la asociación del dolor incidente, definido como pacientes sin dolor articular inicial, pero con una escala visual analógica (EVA) >0 a los 3 meses, mediante regresión logística.

**Resultados:** La suplementación con vitamina D al inicio del tratamiento con IA disminuyó el riesgo tanto de artralgia incidente como de su empeoramiento. El umbral efectivo de 25(OH)D en suero para reducir el dolor articular se estableció en 40 ng/ml. Sin embargo, este umbral no se relacionó significativamente con los cambios óseos al año de seguimiento. No obstante, los niveles de vitamina D se correlacionaron inversamente con la pérdida ósea de la columna lumbar (CL) ( $\beta=0,177\%$  [IC 95%: 0,014 a 0,340]).

**Conclusiones:** La administración de suplementos de vitamina D con el objetivo de alcanzar niveles séricos de 25OHD de al menos 40 ng/ml es protectora para la artralgia. Los niveles de vitamina D a los tres meses podrían predecir el riesgo de pérdida ósea en CL al año de tratamiento con IA. Por lo tanto, se recomiendan dosis altas de vitamina D en estas pacientes, que son más propensas a sufrir afecciones musculoesqueléticas.

**Palabras clave:** inhibidores de la aromatasa, vitamina D, cáncer de mama, pérdida ósea, artralgia.

## INTRODUCCIÓN

La supervivencia de las pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos (RE+) ha mejorado drásticamente a lo largo de los años debido a la incorporación de la terapia hormonal adyuvante, especialmente los inhibidores de la aromatasa (IA). Letrozol, anastrozol y exemestano son IA de tercera generación que reducen masivamente los estrógenos circulantes en las mujeres postmenopáusicas, y, si bien este efecto es determinante para la supervivencia y la disminución de la recaída tumoral, también conlleva eventos adversos y problemas de calidad de vida, más prominentemente asociados al sistema mus-

culoesquelético<sup>1</sup>. Su uso en mujeres como tratamiento adyuvante durante 2-5 años se ha correlacionado con un mayor riesgo de pérdida ósea y fracturas<sup>2,3</sup>. Además, la administración de IA se asocia con la aparición y/o el aumento de artralgias –descritas como dolor articular– con una incidencia estimada del 55% en un estudio previo de nuestro grupo<sup>4</sup>. La elevada tasa de artralgias es especialmente preocupante, ya que se ha reportado que es el motivo más frecuente de interrupción del tratamiento<sup>5,6</sup>. Aunque se han elaborado directrices prácticas para prevenir y manejar la pérdida ósea relacionada con el IA<sup>7</sup>, todavía no se ha abordado el tratamiento eficaz de la artralgia<sup>8</sup>.



Correspondencia: Natalia García Giralt (ngarcia@imim.es)

Estudios anteriores en la cohorte B-ABLE, un estudio clínico, prospectivo, de cohorte de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama precoz RE+, y candidatas al tratamiento con inhibidores de la aromatasa, mostraron que niveles bajos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) se asociaron a una mayor pérdida de masa ósea y al empeoramiento del dolor articular<sup>9-11</sup>. Asimismo, la artralgia relacionada con el IA en la cohorte B-ABLE se atenuó significativamente en aquellas pacientes que alcanzaron concentraciones séricas de 25(OH)D  $\geq 40$  ng/ml<sup>11</sup>. En consecuencia, se recomienda encarecidamente el mantenimiento de niveles óptimos de 25(OH)D en la población general para prevenir no sólo la pérdida ósea sino también otros trastornos no esqueléticos<sup>12</sup>. Por lo tanto, la evaluación de los niveles séricos de 25(OH)D en las pacientes con cáncer de mama tratadas con IA podría ser importante para prevenir los trastornos musculoesqueléticos, así como otras cuestiones que afectan a la calidad de vida.

Para explorar más a fondo la asociación del *estatus* de vitamina D con la pérdida ósea y la artralgia, se evaluó la cohorte B-ABLE ampliada, compuesta por 927 mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama RE+ y tratadas con IA. Se pretendió establecer los niveles umbrales de 25(OH)D objetivo para prevenir la aparición de artralgias asociadas a los IA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Diseño del estudio y participantes*

Desde enero de 2006 hasta enero de 2019, se recogieron datos de 927 mujeres postmenopáusicas caucásicas a las que se les había diagnosticado cáncer de mama precoz RE+ y que eran candidatas al tratamiento con IA (letrozol, exemestano o anastrozol). Estas mujeres se reclutaron en la cohorte B-ABLE –un estudio de cohorte clínico, prospectivo y no seleccionado– en el Hospital del Mar (Barcelona, España) (ClinicalTrials.gov 2019 Identifier: NCT03811509).

Las participantes fueron reclutadas 6 semanas después de la cirugía ó 1 mes después del último ciclo de quimioterapia o, alternativamente, una vez iniciada la menopausia después de tomar tamoxifeno (TAM) durante 2 a 3 años. El estado postmenopáusico se definió como pacientes de edad  $>55$  años con amenorrea de  $>12$  meses, o aquellas de  $\leq 55$  años con niveles de hormona luteinizante  $>30$  mIU/ml y/o niveles de hormona folículo-estimulante  $>40$  mIU/ml. Los criterios de exclusión fueron: historia previa de cualquier trastorno óseo metabólico, alcoholismo, artritis reumatoide, y tratamiento concurrente o previo con corticosteroides orales. También se excluyeron las pacientes con niveles de vitamina D  $\geq 30$  ng/ml, ya que no recibieron suplementos de vitamina D.

Al inicio del estudio, se evaluó la densidad mineral ósea (DMO) de todas las pacientes en la columna lumbar (L1-L4), el cuello del fémur (CF) y la cadera total (CT). Aquellas con una T-score  $<-2,5$  en cualquier sitio, o con una T-score  $\leq -2,0$  en cualquier sitio más un factor de riesgo mayor<sup>13</sup>, y/o fracturas previas por fragilidad, fueron tratadas con fármacos antirresortivos, incluyendo risedronato o alendronato oral semanal, o denosumab cada 6 meses.

Todas las participantes con niveles séricos iniciales de 25(OH)D  $<30$  ng/ml recibieron una dosis de 16.000 UI de calcifediol oral (Hidroferol® Faes Farma) cada 2 semanas desde el inicio del estudio, además de comprimidos de calcio y 25(OH)vitamina D3 (1.000 mg y 800 UI diarias, respectivamente) si su ingesta de calcio en la dieta era inferior a 1.200 mg/día.

### *Variables*

#### Escala visual analógica

Se utilizó una escala visual analógica (EVA) para registrar la intensidad del dolor articular autodeclarado al inicio (antes de comenzar el tratamiento con IA) y a los 3 meses de tratamiento con IA. La puntuación iba de 0 (sin dolor) a 10 (dolor máximo). La pregunta asociada a la EVA era la siguiente "por favor, señale la intensidad del dolor que siente en sus articulaciones periféricas (rodilla, muñeca, dedos de las manos/dedos de los pies, codo, hombro, etc.), excluyendo el dolor de columna/espalda y el dolor en la zona operada"<sup>11</sup>.

La administración de analgésicos y antiinflamatorios fue registrada y se tuvo en cuenta para la evaluación del dolor.

#### Niveles de vitamina D

Los niveles de vitamina D (25(OH)D) se evaluaron al inicio y a los 3 meses de seguimiento en cada participante del estudio. Los niveles séricos de 25(OH)D se obtuvieron de la sangre periférica mediante un ensayo inmunoluminométrico directo competitivo con micropartículas magnéticas de recubrimiento directo (coeficiente de variación:  $<10\%$ ) (Elecsys Vitamin D total II, modelo 07028148190; sistema Cobas e801, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania).

#### Densidad mineral ósea (DMO)

Se realizaron mediciones de la DMO en la columna lumbar (CL), el cuello del fémur (CF) y la cadera total (CT) al inicio y a los 12 meses de tratamiento con IA. La DMO se midió con un densitómetro DXA QDR 4500 SL® (Hologic, Waltham, Massachusetts, EE.UU.), según las recomendaciones del fabricante. En nuestro servicio, el coeficiente de variación *in vivo* de esta técnica es del 1,0% en CL, del 1,60% en CT y del 1,65% en CF.

#### Otras variables

En el momento del reclutamiento se registraron los datos de variables clínicas, como: la edad, el índice de masa corporal (IMC), la edad de la menarquia y de la menopausia, el número de hijos, el total de meses de lactancia materna, radiografía de columna y quimioterapia reciente (mujeres expuestas a quimioterapia un mes antes del reclutamiento), entre otras.

#### Análisis estadísticos

Los datos descriptivos se presentaron utilizando la media o la mediana según la naturaleza de las variables. Las diferencias entre los valores al inicio y a los tres o doce meses se analizaron mediante la prueba de Wilcoxon de muestras emparejadas y la prueba t emparejada. Basándonos en hallazgos anteriores<sup>11</sup>, se definieron cuatro umbrales de vitamina D según las concentraciones de vitamina D de los pacientes a los tres meses de seguimiento:  $\geq 20$  ng/ml,  $\geq 30$  ng/ml,  $\geq 40$  ng/ml y  $\geq 50$  ng/ml. La asociación entre los cambios absolutos de EVA desde el inicio hasta los 3 meses y los umbrales de vitamina D se analizó mediante un modelo de regresión lineal multivariante. Además, la asociación del dolor incidente, definido como los pacientes sin dolor articular inicial, pero con una EVA  $>0$  a los 3 meses, y los umbrales de vitamina D, se evaluó mediante regresión logística. Los análisis de regresión se ajustaron según la edad, el IMC, la quimioterapia reciente, el uso previo de tamoxifeno y el uso actual de antirresortivos óseos. Se comprobó la linealidad, la interacción y la ausencia de multicolinealidad de las variables independientes.

Por último, se seleccionó un subconjunto de participantes no expuestas a tratamientos antirresortivos para evaluar la asociación entre los cambios relativos en la DMO a los 12 meses y los umbrales de vitamina D, o los niveles de vitamina D a los 3 meses, mediante regresión lineal ajustando por edad, IMC, años desde la menopausia, quimioterapia reciente y uso previo de tamoxifeno. Además, se comprobó la linealidad de las variables independientes.

Los análisis estadísticos se realizaron mediante R para Windows versión 3.3.3, utilizando `foreign`, `compareGroups`, `car`, `QuantPsyc` y `gam`. Todas las pruebas estadísticas con  $p < 0,05$  se consideraron significativas.

#### Aprobación ética

El protocolo del estudio siguió las normas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética del Parc de Salut Mar (2016/6803/I). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada participante una vez que leyó la hoja informativa del estudio y se aclararon todas sus posibles dudas. Siempre se respetaron los derechos de privacidad de los sujetos humanos.

### RESULTADOS

#### Participantes

Un total de 741 de las 927 pacientes reclutadas en la cohorte B-ABLE fueron visitadas a los 3 meses de seguimiento, tenían datos disponibles y presentaban niveles basales de 25(OH)D en suero inferiores a 30 ng/ml (Figura 1), y, por lo tanto, eran elegibles para el presente estudio. Las características basales de las pacientes seleccionadas se indican en la tabla 1.

#### Artralgia relacionada con los IA y estado de la vitamina D a los 3 meses

A los 3 meses, la mediana [Q1;Q3] de la EVA aumentó de 2,00 [0,00;4,00] a 3,00 [0,00;5,00] ( $p < 0,001$ ), y la vitamina D aumentó de 15,10 [10,8;21,00] a 40,20 [30,90;52,50] ( $p < 0,001$ ). El cambio de la EVA desde el inicio hasta los 3 meses se asoció significativamente con un umbral de vitamina D  $\geq 40$  ng/ml ( $p < 0,05$ ) a los 3 meses de seguimiento (Tabla 2), es decir, el incremento de EVA disminuyó 0,40 unidades en los pacientes que alcanzaron un umbral de vitamina D superior a 40 ng/ml con la suplementación (Figura 2).

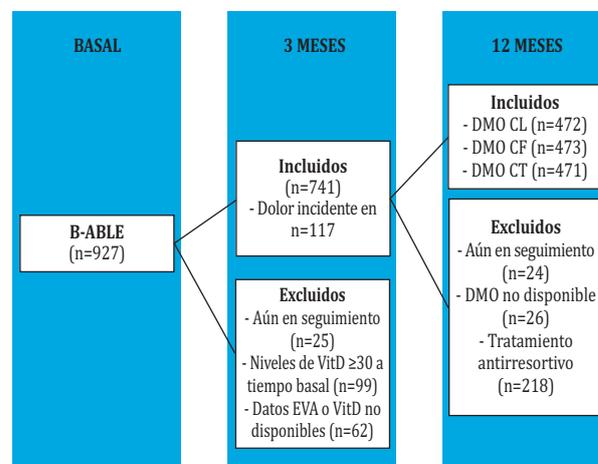
El dolor incidente se evaluó en un subconjunto de 301 pacientes sin dolor inicial. De ellas, 117 (38,87%) desarrollaron dolor articular a los 3 meses con una mediana de la EVA [Q1;Q3] de 3,50 [2,20;5,00]. La regresión logística entre los umbrales de vitamina D y la aparición de dolor articular a los 3 meses mostró que aquellos pacientes que alcanzaron niveles de vitamina D  $\geq 40$  ng/ml tenían menos probabilidad de experimentar dolor incidente ( $p < 0,05$ ) (Tabla 3 y Figura 3).

#### DMO y estado de la vitamina D

Se analizaron los datos de 473 pacientes que no estaban expuestas a ningún tratamiento antirresortivo y que disponían de datos de DMO a los 12 meses de seguimiento. En estas pacientes, la DMO de la CL, CF y CT disminuyó significativamente tras 12 meses de tratamiento con IA ( $p < 0,001$ ) (Tabla 4).

No se detectó ninguna asociación entre ninguno de los umbrales de vitamina D analizados ( $\geq 20$  ng/ml,  $\geq 30$  ng/ml,  $\geq 40$  ng/ml ó  $\geq 50$  ng/ml) a los 3 meses y los cambios relativos en la DMO de CL, CF y CT a los 12 meses. Sin embargo, cada incremento de 10 ng/ml en la vitamina D sérica a los

**Figura 1. Diagrama de flujo que muestra el número de registros de pacientes incluidos en cada punto del estudio**



DMO: densidad mineral ósea; CF: cuello femoral; CL: columna lumbar; CT: cadera total; VitD: niveles séricos de 25-hidroxivitamina D.

**Tabla 1. Características basales de las pacientes**

Variables	N=741
Edad, años (Media ± DE)	61,9 ± 7,89
IMC, kg/m <sup>2</sup> (Media ± DE)	29,1 (5,36)
EVA (Mediana [Q1;Q3])	2,00 [0,00;4,00]
Vitamina D, ng/ml (Mediana ± DE)	15,1 [10,8;21,0]
BP, n (%)	149 (20,1%)
TAM, n (%)	223 (30,1%)
Reciente QT, n (%)	279 (37,7%)

IMC: índice de masa corporal; BP: bifosfonatos; EVA: escala visual analógica; TAM: tamoxifeno; Q: cuartil; QT: quimioterapia.

tres meses se asoció con una menor pérdida de DMO en CL ( $\beta$  no ajustada = +0,194% [IC 95%: 0,028 a 0,359] y  $\beta$  ajustada = +0,177% [IC 95%: 0,014 a 0,340];  $p < 0,05$ ). No se observaron asociaciones significativas entre los niveles de vitamina D y la DMO de CF y CT.

### DISCUSIÓN

Se ha realizado un estudio observacional, prospectivo y basado en la vida real de mujeres postmenopáusicas tratadas con inhibidores de la aromatasa incluidas en la cohorte B-ABLE. El tratamiento con IA en pacientes con cáncer de mama precoz RE+ está fuertemente asociado a efectos secundarios musculoesqueléticos. Sin embargo, la administración de suplementos de vitamina D al inicio del IA parece atenuar uno de los principales factores de riesgo de interrupción del tratamiento: la artralgia relacionada con los IA. Nuestros resultados sugieren que el dolor articular inducido por los IA es dependiente de la vitamina D, y que 40 ng/ml es el umbral objetivo efectivo de los niveles de 25(OH)D en suero para reducir el riesgo tanto de dolor articular incidente como de empeoramiento. Sin embargo, este umbral no se encuentra significativamente relacionado con los cambios en la DMO al año de seguimiento. No obstante, la administración de suplementos de vitamina D se correlacionó de forma inversa con la pérdida ósea de CL, ya que cada aumento de 10 ng/ml en suero de 25(OH)D a los 3 meses se tradujo en una reducción de la pérdida ósea del 0,177%.

**Tabla 2. Regresión lineal entre el cambio en la EVA desde el inicio hasta los 3 meses y el umbral de vitamina D a los 3 meses (en todos los pacientes n=741)**

Umbral a los 3 meses	N (%) pacientes en el umbral	No ajustado $\beta$ [IC 95%]	Ajustado $\beta$ [IC 95%]
$\geq 20$ ng/ml	705 (95,01%)	0,03 [-0,78; 0,85]	0,19 [-0,63; 1,02]
$\geq 30$ ng/ml	567 (76,42%)	-0,05 [-0,47; 0,36]	-0,06 [-0,48; 0,36]
$\geq 40$ ng/ml	383 (51,62%)	<b>-0,39 [-0,74; -0,03]</b>	<b>-0,39 [-0,75; -0,04]</b>
$\geq 50$ ng/ml	225 (30,32%)	0,09 [-0,30; 0,47]	0,08 [-0,31; 0,46]

$\beta$ :  $\beta$ -coeficiente ajustado per edad, IMC, quimioterapia reciente, fármacos antirresortivos y tamoxifeno previo; IC: intervalo de confianza. En negrita: resultados significativos ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 3. Regresión logística entre el dolor incidente y el umbral de vitamina D a los 3 meses (pacientes sin dolor inicial n=301; de ellos, n=117 desarrollaron dolor incidente)**

Umbral a los 3 meses	N (%) pacientes en el umbral	No ajustado OR [IC 95%]	Ajustado OR [IC 95%]
$\geq 20$ ng/ml	292 (97,00%)	0,79 [0,21; 3,00]	0,83 [0,21; 3,27]
$\geq 30$ ng/ml	242 (80,40%)	0,76 [0,43; 1,36]	0,81 [0,45; 1,46]
$\geq 40$ ng/ml	165 (54,82%)	<b>0,53 [0,33; 0,85]</b>	<b>0,55 [0,34; 0,90]</b>
$\geq 50$ ng/ml	106 (35,22%)	0,77 [0,47; 1,26]	0,81 [0,49; 1,34]

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*, ajustado por: edad, IMC, quimioterapia reciente, fármacos antirresortivos y tamoxifeno previo. En negrita: resultados significativos ( $p < 0,05$ ).

Se sabe que la vitamina D desempeña un papel importante en los tejidos musculoesqueléticos además del hueso<sup>14</sup>, incluyendo el músculo<sup>15</sup>, el cartilago<sup>16</sup> y la membrana sinovial<sup>17</sup>. Estudios previos realizados en mujeres con cáncer de mama precoz RE+ que reciben tratamiento con IA, que además con frecuencia presentan deficiencia de vitamina D<sup>18</sup>, aportan pruebas de los posibles efectos del estado de la vitamina D en la salud musculoesquelética<sup>9,19</sup>. En nuestro estudio de cohorte, el principal efecto musculoesquelético de la suplementación con vitamina D se encontró en la artralgia relacionada con el IA, en consonancia con un estudio anterior realizado por Prieto-Alhambra y cols. 2011<sup>11</sup>. Del mismo modo, otro estudio observacional demostró que una dosis elevada de vitamina D (50.000 UI semanales de vitamina D3 por vía oral) mejoraba los valores de artralgia en las pacientes que alcanzaban concentraciones medias de 25(OH)D superiores a la media de 66 ng/ml<sup>20</sup>. En nuestro caso, el umbral se definió en  $\geq 40$  ng/ml, que se alcanzó después de 3 meses de administración de suplementos de vitamina D en aproximadamente el 50% de los pacientes. Clínicamente, el hecho de contener el incremento de dolor relacionado con los IA a los 3 meses ayuda a mejorar la calidad de vida de las pacientes, así como evitar la discontinuidad del tratamiento<sup>21</sup>.

A diferencia del dolor, los cambios en la DMO suelen tardar más en apreciarse. El remodelado óseo es un proceso progresivo que resulta en cambios en la DMO a largo plazo. Intervenciones terapéuticas sobre la DMO se evalúan anualmente en la práctica clínica habitual. Por ese motivo, en nuestro estudio la DMO se evaluó tras 1 año de seguimiento. Las asociaciones con la ingesta de vitamina D solamente se detectaron en la columna lumbar, lo cual no es sorprendente dado que el remodelado óseo es más activo en esta zona y los efectos farmacológicos son más visibles en el hueso trabecular frente a otras localizaciones esqueléticas con

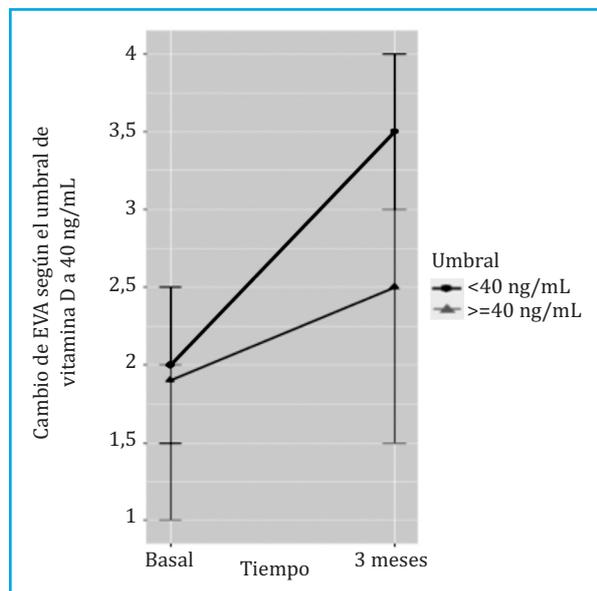
mayor contenido cortical. Observamos que los incrementos de 25(OH)D en suero a los 3 meses estaban inversamente correlacionados con la pérdida ósea relacionada con la IA a 1 año, por lo tanto, este incremento de 25(OH)D podría predecir el comportamiento óseo a 1 año, pero solo visible en columna. Esto coincide con un estudio previo de Prieto-Alhambra y cols.<sup>22</sup>, aunque ellos encontraron mayores reducciones de pérdida ósea del 1,70%, en los pacientes que alcanzaron niveles séricos de vitamina D  $\geq 40$  ng/ml.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, no se trata de un ensayo controlado aleatorio, por lo que no se pudo evaluar la eficacia de la suplementación con vitamina D en dosis altas en comparación con un grupo placebo. Además, no se controló estrictamente el cumplimiento de la administración de suplementos de vitamina D, lo que podría explicar la variabilidad de los niveles de 25(OH)D entre los pacientes después de 3 meses de tratamiento. Por último, la suposición actual de que las concentraciones de 25(OH)D circulantes son una medida del estado funcional de la vitamina D puede ser incorrecta. Sin embargo, la medición de los niveles de 25(OH)D es la evaluación más fácil y fiable del estado de la vitamina D disponible en la actualidad.

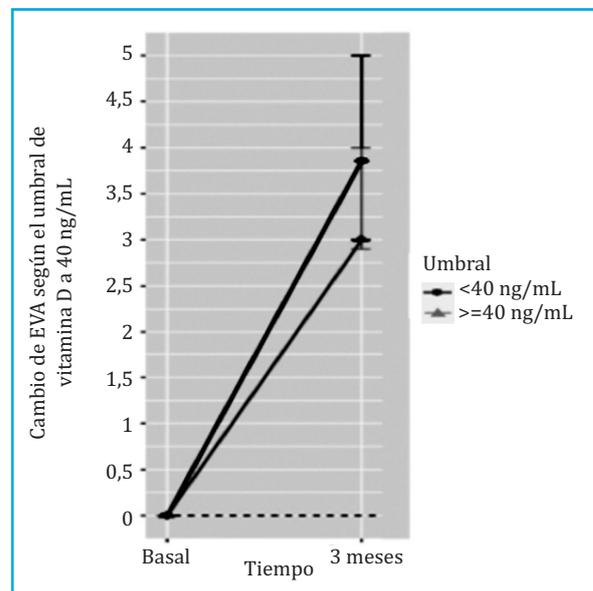
La suplementación de vitamina D administrada a las pacientes en las dosis especificadas consigue aumentar los niveles de 15,10 [10,8;21,00] a 40,20 [30,90;52,50], así alcanzando niveles adecuados de vitamina D a los 3 meses en gran parte de las pacientes. El objetivo de la terapia es tratar la insuficiencia/deficiencia de vitamina D en lugar de aumentar a concentraciones supranormales, con lo que creemos que el riesgo de daño de las dosis administradas es muy bajo.

Nuestros resultados sugieren que niveles óptimos de vitamina D se asocian a una reducción del riesgo a sufrir dolor articular relacionado con el tratamiento con IA. Se estableció un umbral objetivo de los niveles séricos de 25OHD en 40 ng/ml para reducir significativamente el in-

**Figura 2.** Los cambios de la EVA se estratifican por el umbral de vitamina D de 40 ng/ml a los 3 meses, en todas los pacientes con niveles de vitamina D a nivel basal  $\leq 30$  ng/ml. Los valores de EVA se informan como mediana [IC del 95%]



**Figura 3.** Cambios en la EVA en mujeres con dolor incidente (n=117) y según umbral de vitamina D de 40 ng/mL. Los valores de EVA se informan como mediana [IC del 95%]



**Tabla 4.** Valores medios de DMO y su cambio porcentual desde el inicio hasta los 12 meses de tratamiento con IA

Localización DMO	n	Basal	12 meses	% cambio media [IC 95%]
Columna lumbar	472	0,970 ± 0,112	0,955 ± 0,112	-1,52 [-1,83; -1,20]*
Cuello del fémur	473	0,755 ± 0,090	0,746 ± 0,090	-1,13 [-1,53; -0,73]*
Cadera total	471	0,902 ± 0,097	0,896 ± 0,097	-0,61 [-0,93; -0,28]*

DMO: densidad mineral ósea; IC: intervalo de confianza. En la prueba t, las diferencias significativas entre los valores de DMO al inicio y a los 12 meses se indican en \*(p<0,001).

cremento del dolor articular. Cabe destacar que este umbral está muy por encima del objetivo de 20 ng/ml recomendado por el informe del Instituto de Medicina (IOM) de 2010<sup>23</sup>. Por lo tanto, suplementos de vitamina D a las dosis especificadas podrían ser protectoras de la artralgia y la pérdida ósea en columna inducidas por los IA. Como observación final, los suplementos de vitamina D son baratos, seguros y fácilmente accesibles, lo que facilita el uso generalizado de estos medicamentos.

**Financiación:** Los autores declaran haber recibido el siguiente apoyo financiero para el estudio: Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (número de proyecto CB16/10/00245); Proyectos de Formación en Investigación en Salud (números de proyectos PI13/00444, PI16/00818) del Instituto de Salud Carlos III; beca Sara Borell del Instituto de Salud Carlos III, y de la Beca de Investigación FEIOMM 2019.



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

## Bibliografía

1. Servitja S, Martos T, Rodríguez Sanz M, García-Giralt N, Prieto-Alhambra D, Garrigos L, et al. Skeletal adverse effects with aromatase inhibitors in early breast cancer: evidence to date and clinical guidance. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(5):291-6.
2. Rodríguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D, Servitja S, García-Giralt N, Garrigos L, Rodríguez-Morera J, et al. AI-related BMD variation in actual practice conditions: A prospective cohort study. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(4):303-12.
3. Pineda-Moncusí M, García-Giralt N, Díez-Pérez A, Servitja S, Tusquets I, Prieto-Alhambra D, et al. Increased fracture risk in women treated with aromatase inhibitors versus tamoxifen: beneficial effect of bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2020;35(2):291-7.
4. García-Giralt N, Rodríguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D, Servitja S, Torres-Del Pliego E, Balcells S, et al. Genetic determinants of aromatase inhibitor-related arthralgia: the B-ABLE cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(2):385-95.
5. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, Raptis G, Brafman L, Fuentes D, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3877-83.
6. Pineda-Moncusí M, Servitja S, Tusquets I, Díez-Pérez A, Rial A, Cos ML, et al. Assessment of early therapy discontinuation and health-related quality of life in breast cancer patients treated with aromatase inhibitors: B-ABLE cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177(1):53-60.
7. Reid DM, Doughty J, Eastell R, Heys SD, Howell A, McCloskey EV, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: A consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(Suppl 1):S3-18.
8. Thorne C. Management of arthralgias associated with aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol.* 2007;14(Suppl 1):S11-9.
9. Nogues X, Servitja S, Peña MJ, Prieto-Alhambra D, Nadal R, Mellibovsky L, et al. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas.* 2010;66(3):291-7.
10. Servitja S, Nogues X, Prieto-Alhambra D, Martínez-García M, Garrigos L, Peña MJ, et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Breast.* 2012;21(1):95-101.
11. Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Servitja S, Arden NK, Martínez-García M, Díez-Pérez A, et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(3):869-78.
12. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2(nd) International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):89-116.
13. Rachner TD, Coleman R, Hadji P, Hofbauer LC. Bone health during endocrine therapy for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):901-10.
14. Christakos S, Li S, DeLa Cruz J, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D and Bone. *Handb Exp Pharmacol.* 2020;262:47-63.
15. García M, Seelaender M, Sotiropoulos A, Coletti D, Lancha AH Jr. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. *Nutrition.* 2019;60:66-9.
16. Li S, Niu G, Dong XN, Liu Z, Song C, Leng H. Vitamin D inhibits activities of metalloproteinase-9/-13 in articular cartilage in vivo and in vitro. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019;65(2):107-12.
17. Sun HQ, Yan D, Wang QN, Meng HZ, Zhang YY, Yin LX, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates disease severity and induces synoviocyte apoptosis in a concentration-dependent manner in rats with adjuvant-induced arthritis by inactivating the NF-kappaB signaling pathway. *J Bone Miner Metab.* 2019;37(3):430-40.
18. Pineda-Moncusí M, García-Pérez MA, Rial A, Casamayor G, Cos ML, Servitja S, et al. Vitamin D levels in Mediterranean breast cancer patients compared with those in healthy women. *Maturitas.* 2018;116:83-8.
19. Rastelli A, Taylor M, Gao F, Armento-Villareal R, Jamalabadi-Majidi S, Napoli N, et al. Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(1):107-16.
20. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, Sharma P, Baxa SE, O'Dea AP, et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):111-8.
21. Kadakia KC, Snyder CF, Kidwell KM, Seewald MJ, Flockhart DA, Skaar TC, et al. Patient-reported outcomes and early discontinuation in aromatase inhibitor-treated postmenopausal women with early stage breast cancer. *Oncologist.* 2016;21:539-56.
22. Prieto-Alhambra D, Servitja S, Javaid MK, Garrigos L, Arden NK, Cooper C, et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-related bone loss: the B-ABLE prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):1159-67.
23. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):E1283-304.

# Fracturas humerales por fragilidad en un hospital de tercer nivel. Características clínicas y epidemiológicas

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000200005>

Haro Herrera M<sup>1</sup>, Hernández Hernández JL<sup>1,2</sup>, Nan Nan D<sup>1,2</sup>

1 Unidad de Metabolismo Óseo. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla – Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL). Santander (España)

2 Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Santander (España)

Fecha de recepción: 30/12/2020 - Fecha de aceptación: 11/04/2021

## Resumen

**Introducción y objetivos:** Las fracturas humerales por fragilidad representan una importante complicación de la osteoporosis, llegando a ser las terceras más prevalentes en los individuos mayores de 60 años. El objetivo de este trabajo ha sido analizar la prevalencia y manejo de las fracturas humerales por fragilidad en un hospital de tercer nivel.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de los pacientes con fractura humeral por fragilidad atendidos en un hospital terciario universitario durante el año 2013. Se recogieron las variables clínico-epidemiológicas y se analizó la incidencia de nuevas fracturas y la mortalidad en un periodo de seguimiento de 3 años.

**Resultados:** Se analizaron 248 fracturas humerales por fragilidad. El 81% de los pacientes eran mujeres y la media de la edad fue de 71 años. El 28,2% de los pacientes había presentado una fractura previa y el 20,2% sufrió una posterior. El 12,5% había sido diagnosticado previamente de osteoporosis, y solamente el 9,2% recibió el diagnóstico de este trastorno metabólico óseo tras la fractura humeral. Un 18% de los pacientes fallecieron durante el periodo de seguimiento.

**Conclusión:** La fractura humeral por fragilidad se sigue, en nuestro medio, de un bajo porcentaje de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis subyacente, lo que puede condicionar un aumento del riesgo de nuevas fracturas.

**Palabras clave:** fractura humeral, osteoporosis, mortalidad.

## INTRODUCCIÓN

La fractura humeral por fragilidad es una importante consecuencia de la osteoporosis. Representa el 5% de todas las fracturas osteoporóticas y es la tercera fractura no vertebral en frecuencia en los individuos mayores de 60 años, después de la fractura de cadera y de la de radio distal<sup>1</sup>. En comparación con la población general, los pacientes con fractura humeral proximal presentan una mayor mortalidad durante el primer año, siendo el riesgo cinco veces más alto durante el primer mes tras la fractura<sup>2</sup>.

Se han publicado numerosos trabajos sobre los factores de riesgo asociados a las fracturas vertebrales o de cadera, pero llama la atención la escasez de estudios sobre las fracturas humerales como factor predictor de osteoporosis. Así, en el *Reykjavik Study Fracture Register*, se analizaron 9.504 fracturas osteoporóticas y se objetivaron 3.616 pacientes que presentaron nuevas fracturas mayores por fragilidad, observándose que el riesgo de fractura recurrente varió con la edad, el género y el lugar de la fractura previa, con un mayor riesgo para la fractura vertebral y de cadera que para la fractura humeral o de muñeca<sup>3</sup>. En la práctica clínica habitual, la fractura humeral no suele relacionarse con el diagnóstico de osteoporosis y, por ende, la prescripción de fá-

macos antiosteoporóticos tras la fractura suele ser bajo, como señalan algunos trabajos retrospectivos<sup>4,5</sup>.

El objetivo del presente estudio fue analizar las características clínico-epidemiológicas y el manejo de los pacientes con fractura humeral por fragilidad, la incidencia de nuevas fracturas clínicas y la mortalidad en los tres años posteriores a dicha fractura.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo y descriptivo de todos los pacientes de 45 o más años, diagnosticados de fractura humeral por fragilidad en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) durante el año 2013. Se trata de un hospital universitario de tercer nivel que es referencia para una población de 350.000 habitantes en Cantabria. Se identificaron las fracturas humerales a través de la base de datos del Servicio de Admisión y Documentación Clínica del centro, empleando el código CIE9-MC 812 (812.0; 812.1; 812.2; 812.3). Además, se realizó un seguimiento de los casos, a través de los registros médicos, desde el momento de la fractura humeral hasta el 31 de diciembre de 2016, con el fin de analizar el desarrollo de nuevas fracturas y la mortalidad por cualquier causa.



Correspondencia: Marina Haro Herrera (mharoherrera@gmail.com)

Inicialmente se identificaron 337 pacientes con fracturas de húmero. Se excluyeron del análisis 89 de ellos por presentar fracturas traumáticas de alta energía (n=79) o por ausencia o pérdida de datos clínicos en el primer episodio o durante el seguimiento (n=10).

Se analizaron las siguientes variables: edad, género, edad de la menopausia, índice de masa corporal (IMC) (kg/m<sup>2</sup>), hábito tabáquico (fumador, no fumador o exfumador), hábito enólico (consumo de más de 30 g de etanol al día, de menos de 30 g o exbebedor), enfermedades con influencia o relación con el metabolismo óseo (hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, síndromes malabsortivos como enfermedad celíaca o enfermedades inflamatorias intestinales, artritis reumatoide, enfermedad neoplásica metastásica o neoplasias hematológicas), tratamiento crónico con corticoides ( $\geq 7,5$  mg al día durante más de 3 meses), factores de riesgo asociados a caídas tanto intrínsecos (alteraciones visuales, de la marcha y del equilibrio) como extrínsecos (consumo de benzodiacepinas o hipotensores), existencia de fracturas previas no craneo-faciales (fractura vertebral, cadera, radio u otras localizaciones), existencia de fracturas múltiples previas, antecedente de fractura de cadera en un familiar de primer grado, diagnóstico previo de osteoporosis, tratamiento previo para la osteoporosis (suplementos de calcio y vitamina D, bisfosfonatos, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos -SERM-, teriparatida, denosumab, ranelato de estroncio), fecha de la fractura humeral, localización de la fractura humeral (proximal o diafisaria), tratamiento de la fractura (quirúrgico u ortopédico), diagnóstico posterior de osteopo-

rosis, realización de densitometría ósea y resultado en caso afirmativo (densidad mineral ósea -DMO- en g/cm<sup>2</sup> e índice T), tratamiento posterior para la osteoporosis, nuevas fracturas tras la fractura humeral (fractura vertebral, cadera, radio u otras localizaciones), refractura del mismo húmero y por último, fallecimiento durante los 3 años posteriores a la fractura inicial y fecha del mismo.

Para el análisis estadístico de los datos se realizó un estudio descriptivo. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias, número y porcentaje y las cuantitativas como media y desviación estándar (DE). Se recogieron los datos de forma anonimizada a través de un código de registro individualizado. Se consideró significativo un nivel de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis 248 pacientes con fractura humeral por fragilidad. En la tabla 1 se resumen las principales características clínicas y epidemiológicas de los casos analizados.

La media de la edad fue de cerca de 71 años y un 81% de las fracturas se produjeron en mujeres. La media de la edad de la menopausia fue de 49 años y el IMC medio fue de 28 kg/m<sup>2</sup>, compatible con sobrepeso.

Cabe destacar que un alto porcentaje de los pacientes tomaba fármacos asociados con un aumento del riesgo de caídas, siendo las benzodiacepinas las más comunes, seguidas de los antihipertensivos. Se valoraron también las enfermedades con efecto sobre el metabolismo óseo, objetivándose que un 11% padecía alguna de ellas.

**Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con fractura humeral por fragilidad (n=248)**

Variable	N (%)
Edad (años), media $\pm$ DE	70,9 $\pm$ 14,4
Mujeres	201 (81)
Edad de la menopausia (años), media $\pm$ DE	48,5 $\pm$ 4,8
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ), media $\pm$ DE	28 $\pm$ 5,7
Tabaquismo activo	44 (18)
Consumo de alcohol >30 g/día	39 (16)
Consumo de benzodiacepinas	74 (29,8)
Corticoterapia crónica	8 (3,2)
Enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo:	28 (11,3)
- Hipertiroidismo	8 (28,6)
- Enfermedad metastásica	6 (21,4)
- Síndromes malabsortivos	5 (17,9)
- Artritis reumatoide	5 (17,9)
Factores intrínsecos con riesgo de caídas:	82 (33,0)
- Alteración visual	10 (12,2)
- Alteración de la marcha y del equilibrio	72 (87,8)
Fracturas previas:	69 (28,2)
- Cadera	15 (19,5)
- Vertebral	4 (5,2)
- Fractura de Colles	7 (9,1)
- Otras localizaciones	43 (66,2)
- Más de una fractura	34 (13,7)
Pacientes con tratamiento antiosteoporótico previo	31 (12,5)
Pacientes con suplementos de calcio y vitamina D	25 (10)

Casi una tercera parte de los pacientes habían sufrido fracturas previas (excluyendo las fracturas de cráneo, faciales o de manos y pies), siendo las más frecuentes las de cadera y las de radio distal. Además, cerca del 14% habían presentado fracturas en más de una localización. Es reseñable que solamente en un 0,4% de los casos constaba en la historia clínica el antecedente de fractura de cadera en algún familiar de primer grado.

En la tabla 2 se muestra el manejo de los pacientes con fractura de húmero y las variables de seguimiento analizadas. Durante el periodo de seguimiento, una quinta parte sufrieron una nueva fractura y cerca del 18% fallecieron durante los 3 años tras la fractura humeral inicial.

Los cambios en los tratamientos antiosteoporóticos tras la fractura humeral, se muestran en la tabla 3. En 31 pacientes constaba un diagnóstico previo de osteoporosis y habían recibido tratamiento, 23 pacientes con bisfosfonatos, 3 con denosumab, 2 con teriparatida, 2 con ranelato de estroncio y 1 con un SERM. Llama la atención que, de los 31 pacientes que estaban en tratamiento previo

para osteoporosis, en 17 de ellos (más de la mitad) no se continuó o no se reinició tras la fractura humeral. Se observó que en 7 pacientes que habían recibido bisfosfonatos orales durante 10 años, el tratamiento fue suspendido, sin reiniciarse tras sufrir la fractura humeral. Además, 2 pacientes en tratamiento con bisfosfonatos fallecieron durante el seguimiento, 1 paciente había recibido tratamiento completo durante dos años con teriparatida y 1 paciente había sido tratado un año con denosumab sin precisar el motivo de su suspensión. En 6 pacientes no aparecía reflejada la razón por la cual el tratamiento previo se había suspendido. En ninguno de estos 17 pacientes se planteó la necesidad de iniciar un tratamiento para la osteoporosis en sus historias clínicas en el momento de la fractura humeral a pesar de estar todos ellos diagnosticados de osteoporosis.

El tratamiento se inició de *novo*, tras la fractura humeral, en 20 pacientes (12 con bisfosfonatos, 6 con denosumab y 2 con teriparatida). Además, se prescribió calcio en combinación con vitamina D a 46 pacientes.

**Tabla 2. Seguimiento y manejo posterior de los pacientes con fractura humeral por fragilidad (n=248)**

Variable	N (%)
Fractura humeral proximal	220 (88,7)
Tratamiento ortopédico	143 (57,7)
Pacientes con tratamiento antiosteoporótico tras la fractura humeral:	34 (13,7)
- Pacientes con tratamiento iniciado de <i>novo</i>	20 (9,2)
Pacientes con suplementos de calcio y vitamina D	46 (18,5)
Fracturas posteriores:	50 (20,2)
- Cadera	15 (30,0)
- Vertebral	13 (26,0)
- Fractura de Colles	5 (10,0)
- Otras localizaciones	17 (34,0)
- Más de una fractura	5 (2,0)
Refractura humeral	3 (1,2)
Fallecimiento durante los 3 años de seguimiento	44 (17,7)

**Tabla 3. Cambios en el tratamiento antiosteoporótico en los pacientes diagnosticados previamente de osteoporosis y tratamiento de inicio en los pacientes sin diagnóstico previo**

Tratamiento previo	Tratamiento posterior	N*
Bisfosfonatos	Bisfosfonatos	8
Bisfosfonatos	Teriparatida	1
Bisfosfonatos	-	14
SERM	-	1
Teriparatida	Denosumab	1
Teriparatida	-	1
Denosumab	Denosumab	2
Denosumab	-	1
Estroncio	Teriparatida	1
Estroncio	SERM	1
-	Bisfosfonatos	12
-	Denosumab	6
-	Teriparatida	2

\*: número de pacientes que recibían tratamiento antes y después de la fractura humeral; SERM: moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

## DISCUSIÓN

Hemos analizado una cohorte retrospectiva de 248 pacientes con fractura humeral por fragilidad, con un seguimiento de 3 años. Tras la fractura humeral un bajo porcentaje de ellos fueron diagnosticados y tratados de la osteoporosis subyacente.

Más del 80% de todas las fracturas humerales ocurrieron en mujeres. En este sentido, Chu *et al.*<sup>6</sup> observaron que las fracturas de húmero son 3 a 4 veces más comunes en el sexo femenino, dato similar al publicado por Clinton *et al.*<sup>7</sup> La media de la edad de los pacientes (71 años) es similar a la publicada en estudios previos, que reportan rangos etarios entre los 64 y los 79 años<sup>8-11</sup>.

La media del IMC, de 28 kg/m<sup>2</sup>, describe una población con sobrepeso. Este es un dato interesante, ya que el sobrepeso y la obesidad representan un factor de riesgo de sufrir una fractura humeral, pero su relación es menos clara con otras fracturas osteoporóticas como la de cadera, que suele asociarse con un bajo peso<sup>12</sup>. Respecto a los hábitos tóxicos, un porcentaje de los pacientes cercano al 20% eran fumadores activos y consumía más de 30 g de etanol al día (límite máximo recomendado por la Organización Mundial de la Salud en los varones, siendo de 20 g en el caso de las mujeres). Estas proporciones fueron muy similares al 28% y el 15%, respectivamente, comunicadas por Roux *et al.*<sup>13</sup>, lo que destaca la necesidad de dedicar tiempo y recursos para la promoción de la salud y los hábitos saludables como parte fundamental del tratamiento de la osteoporosis.

En referencia al consumo de fármacos en el momento de la fractura humeral, sorprende el alto porcentaje de personas en tratamiento con benzodiacepinas. Este grupo farmacológico es ampliamente prescrito en la práctica habitual, y su uso se ha relacionado con un incremento del riesgo de caídas, y con ello, de fracturas<sup>14</sup>.

Un porcentaje relevante de los pacientes con fractura humeral, cercano a un tercio, ya había presentado una fractura previa y un 20% sufrió una fractura posterior. En términos de distribución, 15 pacientes ya habían tenido una fractura de cadera, mientras que otros 15 tuvieron una fractura de cadera en el periodo de seguimiento. De ellos, el 47% ocurrió durante el primer año tras la fractura humeral inicial. En este sentido, Clinton *et al.*<sup>7</sup> han reportado que una fractura de la extremidad proximal del húmero aumenta el riesgo de fractura de cadera más de 5 veces durante el primer año, pero no

parece asociarse con un aumento significativo en los años posteriores. Este dato resulta interesante ya que la fractura humeral se presenta como una oportunidad para optimizar la prevención de subsecuentes fracturas en estos pacientes.

El tratamiento y el diagnóstico de la osteoporosis antes de la fractura humeral fue escaso (12,5%). Esta cifra es cercana al 19% publicado por Piple *et al.*<sup>4</sup> que estudiaron una cohorte retrospectiva de 1.700 pacientes de 50 o más años con fractura de húmero, entre los años 2008 y 2014. No obstante, se debe enfatizar que tan solo 20 de los 217 que no recibían un tratamiento antiosteoporótico de nuestros pacientes, el 9,2%, fueron diagnosticados de osteoporosis y tratados después de la fractura humeral inicial. Este porcentaje es algo superior al 5,5% comunicado en un estudio nacional retrospectivo en el que se analizaron 11.609 pacientes de 50 o más años con fractura humeral<sup>5</sup>. Esto refleja que este tipo de fracturas sigue siendo una entidad poco considerada, en la práctica clínica habitual, a la hora de pautar un tratamiento para la osteoporosis, estando además muy por detrás de otras fracturas mayores, como las vertebrales o las de cadera, que también suelen ser infratratadas<sup>5,15</sup>.

Respecto a la mortalidad, en un estudio realizado en pacientes de más de 16 años con fractura humeral, se observó un riesgo de mortalidad en varones incluso mayor que el reportado tras una fractura de cadera<sup>16</sup>. No podemos comparar este dato con nuestro trabajo debido a que el grupo de edad y la distribución por sexos era diferente. Un estudio realizado en Corea en individuos mayores de 50 años con fractura proximal del húmero durante el período 2008-2012, evidenció un porcentaje anual de mortalidad en los varones de entre el 8,5% y el 10,8% y en las mujeres de entre el 6,4% y el 7%<sup>17</sup>.

El estudio tiene como limitaciones su diseño retrospectivo, el ámbito de estudio restringido a un único centro y la falta de datos sobre las causas de la mortalidad y la influencia de las comorbilidades sobre ésta.

En conclusión, la fractura humeral por fragilidad se sigue, en nuestro medio, de un bajo porcentaje de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis subyacente, lo que puede condicionar un aumento del riesgo de nuevas fracturas. La fractura humeral por fragilidad es una fractura osteoporótica mayor y se debe iniciar el tratamiento antiosteoporótico específico para minimizar este riesgo.



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

## Bibliografía

1. Court-Brown CM, Garg A, McQueen MM. The epidemiology of proximal humeral fractures. *Acta Orthop Scand*. 2001;72(4):365-71.
2. Bergdahl C, Wennergren D, Ekelund J, Möller M. Mortality after a proximal humeral fracture. *Bone Joint J*. 2020;102-B:1484-90.
3. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sirgurdsson G, Siggeirsdottir K, et al. The effect on subsequent fracture risk of age, sex, and prior fracture site by recency of prior fracture. *Osteoporos Int*. 2021 Feb 4. Online ahead of print.
4. Piple A, Smith CT, Barton DW, Carmouche JJ. Proximal humerus fractures in the geriatric population present an opportunity to improve recognition and treatment of osteoporosis. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2020;11:1-6.
5. Kim TI, Choi JH, Kim SH, Oh JH. The adequacy of diagnosis and treatment for osteoporosis in patients with proximal humeral fractures. *Clin Orthop Surg*. 2016;8(3):274-9.
6. Chu SP, Kelsey JL, Keegan TH, Sternfeld B, Prill M, Quesenberry CP, et al. Risk factors for proximal humerus fracture. *Am J Epidemiol*. 2004;160(4):360-7.
7. Clinton J, Franta A, Polissar NL, Nera-dilek B, Mounce D, Fink HA, et al. Proximal humeral fracture as a risk factor for subsequent hip fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91:503-11.
8. Navarro J, López-Vázquez E, Juan A, Recalde E. Tratamiento de las fracturas de tercio proximal de húmero mediante osteosíntesis con placa. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2010;54(6):372-7.
9. Schousboe JT, Fink HA, Lui L, Taylor BC, Ensrud KE. Association between prior non-spine non-hip fractures or prevalent radiographic vertebral deformities known to be at least 10 years old and incident hip fracture. *J Bone Miner Res*. 2006;21:1557-64.
10. Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, Eisman JA. Risk factors for proximal humerus, forearm, and wrist fractures in elderly men and women. *Am J Epidemiol*. 2001;153:587-95.
11. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*. 2004;15:175-9.
12. Fassio A, Idolazzi L, Rossini M, Gatti D, Adami G, Giollo A, et al. The obesity paradox and osteoporosis. *Eat Weight Disord*. 2018;23(3):293-302.
13. Roux A, Decroocq L, El Batti S, Bonneville F, Moineau G, Trojani C, et al. Epidemiology of proximal humerus fractures managed in a trauma center. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012;98:715-9.
14. San José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, Gómez-Hernández M, Barbé J. Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: prevalence, most frequently used medicines, and associated factors. *BMC Geriatr*. 2015;15:42.
15. Chau YT, Nashi N, Law LS, Goh RKH, Choo SX, Seetharaman SK. Undertreatment of osteoporosis following hip fracture: a retrospective, observational study in Singapore. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):141.
16. Somersalo A, Paloneva J, Kautiainen H, Lönnroos E, Heinänen M, Kiviranta I. Increased mortality after upper extremity fracture requiring inpatient care. *Acta Orthopaedica*. 2015;86(5):533-57.
17. Park C, Jang S, Lee A, Kim HY, Lee BY, Kim TY, et al. Incidence and mortality after proximal humerus fractures over 50 years of age in South Korea: national claim data from 2008 to 2012. *J Bone Metab*. 2015;22:17-21.

# La suplementación de calcio y vitamina D en el manejo de la osteoporosis. ¿Cuál es la dosis aconsejable de vitamina D?

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000200006>

Sosa Henríquez M<sup>1,2</sup>, Gómez de Tejada Romero MJ<sup>1,3</sup>

1 Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral Óseo. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)

2 Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)

3 Departamento de Medicina Interna. Universidad de Sevilla. Sevilla (España)

## Resumen

Los fundamentos fisiopatológicos que justifican la suplementación con calcio y vitamina D en la osteoporosis se sustentan en una amplia evidencia científica que se ha obtenido a través de varios ensayos clínicos aleatorizados y posteriores meta-análisis que han demostrado una reducción del riesgo de fracturas osteoporóticas estadísticamente significativa y clínicamente relevante. Esta evidencia ha conducido a su recomendación por parte de varias sociedades científicas interesadas en el manejo de la osteoporosis.

Con el fin de optimizar la eficacia y el balance beneficio/riesgo de estos, el calcio y la vitamina D deben administrarse conjuntamente con los fármacos que se prescriban para el tratamiento de la osteoporosis, pues en todos estos estudios de referencia se ha utilizado calcio y vitamina D tanto en la rama que recibe el fármaco como la del placebo. La sal de calcio mayormente utilizada es el carbonato y el metabolito de la vitamina D, el coilecalciferol o vitamina D<sub>3</sub>.

No existe consenso ni evidencia científica concluyente sobre cuál es la dosis a emplear en la deficiencia de vitamina D asociada a osteoporosis. No obstante, la tendencia ha sido siempre a ir aumentando estas cantidades, desde las 400 UI que se recomendaban hace unos 30 años a las 2.000 UI diarias de la actualidad. Revisaremos en este artículo cuales son las recomendaciones que se realizan por medio de las guías clínicas, al recoger éstas la evidencia científica disponible.

## Justificación para utilizar calcio y vitamina D en osteoporosis

La osteoporosis es la enfermedad del metabolismo óseo más frecuente<sup>1</sup> y se caracteriza por una disminución significativa de la densidad mineral ósea que va acompañada de alteraciones en la microarquitectura del hueso, lo que resulta en incremento de la fragilidad del esqueleto y, por consiguiente, en aumento del riesgo de fracturas<sup>2</sup>. Se trata de una enfermedad claramente relacionada con el envejecimiento, de modo que la prevalencia, que en mujeres de edades comprendidas entre 50 y 59 años se ha estimado en un 4%, aumenta hasta el 52% en mujeres mayores de 80 años<sup>2</sup>. La fractura de cadera en mujeres osteoporóticas produce un aumento de la mortalidad a lo largo de los dos primeros años post-fractura de entre un 12 y 20%, y más del 50% de las supervivientes no son capaces de retornar a una vida independiente, requiriendo muchas de ellas de ayuda domiciliar a largo plazo<sup>3</sup>.

El calcio es un nutriente de tipo mineral que cumple funciones clave en la fisiología del ser humano. En relación con el hueso, se trata de un constituyente básico de los cristales de hidroxapatita de calcio, forma que contiene el 99% del calcio del organismo y componente fundamental de huesos y dientes. Una insuficiente acumulación de calcio conlleva una baja mineralización del hueso y un descenso del pico de masa ósea, siendo este uno de los factores clave para la aparición de osteoporosis y fracturas osteoporóticas asociadas. En este sentido, el tejido óseo actúa como reservorio de calcio para garantizar la eficien-

cia de todos estos procesos fisiológicos, regulándose su salida del hueso a través del proceso de remodelado óseo<sup>4</sup>.

Por otra parte, la vitamina D, hormona D, ó 1,25(OH)<sub>2</sub>D (1,25 dihidroxicolecalciferol, o calcitriol) facilita la absorción intestinal del calcio mediante la regulación de las proteínas transportadoras de calcio y la consiguiente promoción del transporte de calcio transcelular a nivel del intestino<sup>5</sup>. La función principal del sistema endocrino de la vitamina D a nivel óseo es preservar la homeostasis del calcio sérico; por ello, la deficiencia de vitamina D provoca un hiperparatiroidismo secundario que normaliza el calcio sérico mediante un aumento de síntesis renal de hormona D a partir de su precursor inmediato, calcidiol ó 25(OH)D (25-hidroxi coilecalciferol), aumentándose tanto la absorción intestinal de calcio dietético como la resorción ósea de modo compensatorio a expensas de aumento de recambio óseo y consiguiente pérdida de masa ósea<sup>5</sup>. La deficiencia de vitamina D, incluso moderada, puede promover la pérdida ósea fisiológica mediada por la edad y, con ello, acelerar el proceso fisiopatológico de la osteoporosis, aumentando de manera relevante el riesgo de fracturas osteoporóticas por fragilidad<sup>6</sup>. Además, no se puede obviar el importante impacto de la vitamina D sobre la biología del músculo, habiéndose observado que el aumento del riesgo de caídas asociado a la hipovitaminosis D puede derivar en un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas<sup>5</sup>.



Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez (manuel.sosa@ulpgc.es)

## El calcio y la vitamina D en los ensayos clínicos aleatorizados y los meta-análisis

### Meta-análisis con resultados positivos

Disponemos de numerosos meta-análisis realizados con los muchos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), dobleciego, controlados con placebo, en el tratamiento de la osteoporosis. La inmensa mayoría de estos estudios han sido realizados con carbonato de calcio y con colecalciferol como metabolito de la vitamina D, y, por tanto, la forma más fisiológica<sup>7</sup>, en pacientes con distinto grado de riesgo de osteoporosis e, incluso algunos de ellos, con osteoporosis objetivamente diagnosticada.

La mayoría de los meta-análisis de estos ECA han demostrado una reducción del riesgo de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, incluidas fracturas de cadera, sin duda estas últimas las más relevantes desde el punto de vista de morbi-mortalidad e impacto socio-sanitario. Por haberse realizado muchos de los ECA mencionados en las décadas de los ochenta y noventa, con metodologías de investigación clínica en metabolismo mineral óseo tal vez diferentes, hemos centrado nuestra revisión principalmente en los meta-análisis más recientes, esto es, aquellos publicados en la última década.

Así, en 2014 se publicaron los datos de una revisión sistemática realizada según la metodología Cochrane sobre el papel de la vitamina D en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas y hombres de edad avanzada. Este trabajo incluyó datos de 91.791 pacientes (incluidos no institucionalizados, institucionalizados, e incluso hospitalizados) con distintos riesgos de fractura osteoporótica, provenientes de 53 ECA. Seleccionados 10 ECA (n=49.976) en los que se utilizó suplementación conjunta de calcio y vitamina D (la mayoría realizados con colecalciferol como forma de vitamina D utilizada), los investigadores concluyeron, que el calcio y la vitamina D reducían el riesgo de fractura de modo estadísticamente significativo (RR: 0,95; IC 95% -intervalo de confianza al 95%-: 0,90-0,99). Además, por tipo de fractura -evidencia de buena calidad nuevamente- encontraron reducciones de riesgo estadísticamente significativas tanto para fractura de cadera (9 ECA; n=49.853; RR: 0,84; IC 95%: 0,73-0,96), como para otras fracturas no vertebrales (8 ECA; n=10.380; RR: 0,86; IC 95%: 0,78-0,96). El análisis no detectó una reducción de riesgo estadísticamente significativa asociada al tratamiento con calcio y vitamina D en relación con las fracturas vertebrales<sup>8</sup>, si bien es conocido que este tipo de fractura osteoporótica tiene habitualmente mejor pronóstico y menos complicaciones que las anteriores, cursando a veces incluso de manera asintomática.

Ese mismo año, el grupo neozelandés de Bolland y Reid, bien conocido en el campo de la investigación en metabolismo mineral óseo por su opinión desfavorable a la necesidad de suplementación de calcio y vitamina D, publicó un meta-análisis secuencial en el que, adicionalmente a otros parámetros de salud extraósea, analizaron la reducción de riesgo de aparición de fracturas. De acuerdo a su punto de corte de reducción mínima de riesgo del 15% como límite clínicamente significativo, no encontraron el tratamiento con calcio y vitamina D relevante para la reducción de riesgo de fracturas totales o fractura de cadera. No obstante, según los resultados de su propio análisis estadístico, sí se alcanzó la significación estadística en fracturas totales, con una reducción de riesgo del 8% (RR: 0,92; IC 95%: 0,85-0,99), y más aún en fractura de cadera, con una reducción de riesgo que alcanzó el 16% (RR: 0,84; IC 95%: 0,74-0,96; p=0,009)<sup>9</sup>.

Otro trabajo fue el realizado con el soporte de la NOF (*National Osteoporosis Foundation*) estadounidense que incluyó datos de 30.970 individuos agrupados en un total de 8 ECA para analizar efectos sobre la incidencia de fracturas totales y 6 ECA en relación solo con fractura de cadera. Los resultados apuntaron un efecto positivo del tratamiento de calcio y vitamina D, nuevamente colecalciferol en casi todos los ECA, alcanzándose una reducción del riesgo del 14% (RR: 0,86; IC 95%: 0,75-0,98) para fracturas totales, y con una robusta reducción del riesgo de hasta 39% (IC 95%: 0,46-0,82) para fracturas de cadera<sup>10,11</sup>.

Por último, recientemente se han publicado hasta 3 trabajos con resultados positivos: un meta-análisis de 6 ECA agrupando datos de 49.282 pacientes que arrojó una reducción de riesgo discreta, aunque estadísticamente significativa, a favor del tratamiento combinado calcio/vitamina D del 6% de fracturas totales (RR: 0,94; IC 95%: 0,89-0,99), y más relevante en términos de fractura de cadera, alcanzando un 16% de reducción de riesgo (RR: 0,84; IC 95% 0,72-0,97)<sup>12</sup>; otro que analizó datos de hasta 47 ECA (n=58.424) encontrando una reducción de riesgo de caídas estadísticamente significativo de 0,88 (IC 95%: 0,821-0,945; p<0,01) para colecalciferol y calcio y, adicionalmente, reducción de riesgo de fracturas totales de 0,85 (IC 95%: 0,741-0,996; p=0,045)<sup>13</sup>; y un tercero que también concluyó importantes reducciones de riesgo de fracturas osteoporóticas, tanto totales como de cadera<sup>14</sup>. En la tabla 1 se recoge un resumen de los resultados de los meta-análisis mencionados.

### Meta-análisis con resultados negativos

Probablemente el trabajo de mayor repercusión en este sentido fue el publicado por el grupo de Zhao y cols., quienes efectuaron un meta-análisis con los datos de 33 ECA que incluían 51.145 adultos mayores de 50 años no institucionalizados con riesgo de fractura. Esos investigadores no encontraron reducciones de riesgo estadísticamente significativas de la combinación de calcio y vitamina D ni en fractura de cadera (RR: 1,09; IC 95%: 0,85-1,39), ni en otras fracturas no vertebrales (RR: 0,88; IC 95%: 0,75-1,03); ni en fracturas vertebrales (RR: 0,63; IC 95%: 0,29-1,40), ni tampoco en fracturas totales (RR: 0,90; IC 95%: 0,78-1,04)<sup>15</sup>. Este meta-análisis ha recibido posteriormente algunas críticas, pues podrían haber tenido algunos sesgos metodológicos como: 1) la exclusión de ECA de pacientes institucionalizados, habitualmente en mayor riesgo de fractura que los no institucionalizados y con niveles de 25(OH)D menores y, por tanto, más sensibles al efecto de la suplementación; 2) la inclusión de numerosos ECA con seguimientos de tratamiento demasiado cortos (menores de 12 meses) como para detectar efectos positivos; 3) el hecho de que en uno de los ECA incluidos de más peso para el análisis de los datos (el conocido como estudio WHI -*Women's Health Initiative*-) la adherencia a la suplementación fuera notablemente baja<sup>16</sup>; y 4) la inclusión de varios ECA en los que la forma de suplementación de vitamina D fue mediante mega-dosis orales o intramusculares en bolo, las cuales han quedado claramente relegadas de la práctica clínica habitual por su demostrado efecto negativo de aumentar el riesgo de caídas y fracturas<sup>17</sup>.

En la misma línea, en 2019, se publicó otro meta-análisis de otro grupo de investigación con resultados también negativos<sup>18</sup>. En este meta-análisis se repitieron algunos de los métodos criticados en el anterior trabajo como la no inclusión de ECA con pacientes institucionalizados, así como la inclusión de ECA en los que se utilizaron mega-dosis de vitamina D.

**Tabla 1. Resumen de los meta-análisis de calcio y vitamina D con resultados positivos**

Primer autor y referencia	Pacientes incluidos	RR fractura no vertebral	RR fractura de cadera	RR fracturas totales
Avenell <sup>8</sup>	91.791	14% [0,86 (0,78-0,96)]	16% [0,84 (0,73-0,96)]	5% [0,95 (0,90-0,99)]
Bolland <sup>9</sup>	76.497	N/A	16% [0,84 (0,74-0,96)]	8% [0,92 (0,85-0,99)]
Weaver <sup>10,11</sup>	30.970	N/A	39% [0,61 (0,46-0,82)]	14% [0,86 (0,75-0,98)]
Yao <sup>12</sup>	49.282	N/A	16% [0,84 (0,72-0,97)]	6% [0,94 (0,89-0,99)]
Thanapluetiwong <sup>13</sup>	58.424	N/A	15% [0,85 (0,74-0,99)]	NS
Eleni <sup>14</sup>	74.325	N/A	39% [0,61 (0,40-0,92)]	26% [0,74 (0,58-0,94)]

N/A: dato no disponible; NS: sin significación estadística; RR: reducción de riesgo.

### El calcio y la vitamina D en combinación con los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis y las guías clínicas

*La evidencia sobre la necesidad de combinar estos fármacos*  
 Aparte de actividad intrínseca de la suplementación con calcio y vitamina D en la prevención de fracturas osteoporóticas, hay que destacar que los grandes ECA realizados para la aprobación regulatoria de los fármacos que utilizamos para el tratamiento de la osteoporosis han sido realizados administrando a todos los pacientes suplementos de calcio y vitamina D. Independientemente de la clase farmacológica, ya sean bifosfonatos, análogos de PTH, inhibidores del ligando de RANK o cualesquiera otros mecanismos de acción, es de gran importancia que estos fármacos se acompañen de calcio y vitamina D para que puedan producir un balance beneficio/riesgo óptimo en los pacientes con osteoporosis.

La forma de vitamina D empleada para acompañar a estos fármacos anti-osteoporóticos en sus respectivos ECA de referencia fue siempre el colecalciferol, y en ninguno de ellos se utilizaron metabolitos intermedios de vitamina D como el calcifediol, ni tampoco hormona D (calcitriol)<sup>19</sup>. Un resumen de los diferentes estudios de referencia puede observarse en la tabla 2.

### Recomendaciones de las guías clínicas de las sociedades interesadas en la osteoporosis

En el ámbito de nuestro país, la Sociedad Española de Reumatología (SER)<sup>29</sup>, la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)<sup>30</sup>, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)<sup>31</sup>, la SEMFYC (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria – grupo de trabajo de enfermedades reumatológicas)<sup>32</sup> o la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEMM)<sup>33</sup>, solo por citar algunas de las que nos han parecido más relevantes, recomiendan el uso de suplementos de calcio y vitamina D en el manejo terapéutico de la osteoporosis de distinto origen.

Del mismo modo, a nivel internacional, lo recomiendan las siguientes sociedades: *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis* (ESCEO) conjuntamente con los comités de asesores y sociedades nacionales de la *International Osteoporosis Foundation* (IOF)<sup>34</sup>; *National Osteoporosis Guideline Group* (NOGG) británica<sup>35</sup>; *National Osteoporosis Foundation* (NOF)<sup>36</sup>, y la conjunta de *American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology* (AAACE/ACE)<sup>3</sup> estadounidenses; y *Endocrine Society* (ES), conjuntamente con *European Society of Endocrinology* (ESE)<sup>37</sup>.

En la tabla 3 resumimos las recomendaciones que realizan las sociedades científicas mencionadas anteriormente sobre la suplementación de calcio y, especialmente, vitamina D.

Pese a que estas sociedades científicas recomienden la administración conjunta de calcio y vitamina D con el tratamiento indicado para la osteoporosis, sorprende y al mismo tiempo preocupa el hecho de que en nuestro país todavía haya una importante proporción de pacientes, cercana al 40%, que inician tratamientos para la osteoporosis sin el acompañamiento de la suplementación con calcio y vitamina D<sup>38</sup>.

### Fármacos de elección y tendencias posológicas de futuro

Pese a que parece bastante evidente que hay que tratar con calcio y vitamina D a los pacientes con osteoporosis y deficiencia de vitamina D, también es cierto que no existe una evidencia científica sólida ni, por tanto, consenso entre las sociedades científicas, respecto a las dosis a utilizar. Sin embargo, existe una clara tendencia al respecto:

#### Calcio

La forma de calcio más extensamente utilizada en nuestro país es, sin duda, el carbonato cálcico<sup>39</sup>, sal de calcio con mayor biodisponibilidad de calcio elemento que otras también disponibles, pero menos utilizadas, tales como el citrato cálcico<sup>40</sup>.

En relación con las cantidades adecuadas de calcio en el contexto de la osteoporosis, es relevante mencionar que desde el año 2010 la referencia más replicada y aceptada internacionalmente es la directriz del *Food and Nutrition Board del Institute of Medicine* (IOM) de Estados Unidos, el cual recomienda una ingesta diaria (contenida en la dieta o a través de suplementación exógena, cuando lo anterior no sea posible) de 1.200 mg de calcio para hombres mayores de 70 años o mujeres mayores de 51 años<sup>4</sup>. Desafortunadamente, la mayoría de la población en riesgo de osteoporosis no ingieren los 1.200 mg/día recomendados por el IOM. Esto se ha constatado recientemente en el estudio epidemiológico ANIBES (*Anthropometry, Intake and Energy Balance in Spain*), publicado en 2017, y realizado a través de encuestas sobre hábitos nutricionales de más de 2.000 individuos de un amplísimo rango de edades en nuestro país. En este estudio se estimó que las cantidades medias de calcio diarias ingeridas a través de la alimentación de mujeres y hombres mayores de 65 años fueron 662 y 629 mg, respectivamente<sup>41</sup>. Por consiguiente, si quisiéramos alcanzar la directriz de IOM, tendríamos que complementar con unos 600 mg diarios de calcio en forma de suplemento exógeno de carbonato cálcico para alcanzar los 1.200 mg/día.

**Tabla 2. Estudios de referencia de los fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis. Dosis de vitamina D (colecalfiferol) utilizadas**

Fármaco	Año de publicación	Acrónimo del estudio	Primer autor	Colecalciferol (dosis en UI)	Referencia bibliográfica
Alendronato	2000	FIT	Black	250	20
Risedronato	1999	VERT	Harris	500	21
Ibandronato	2004	BONE	Delmas	400	22
Zoledronato	2007	HORIZON	Black	400-1.200	23
Raloxifeno	1999	MORE	Ettinger	400-600	24
Calcitonina	2000	PROOF	Chesnut	400	25
Teriparatida	2001		Neer	400-1.200	26
Denosumab	2009	FREEDOM	Cummings	400-800	27
Romozosumab	2016	FRAME	Cosman	50.000-60.000 inicialmente; posteriormente 600-800 UI	28

**Tabla 3. Relación de guías recientemente publicadas de sociedades científicas nacionales e internacionales especializadas en el manejo clínico de la osteoporosis que recomiendan la suplementación con calcio y vitamina D**

Sociedad científica	Ámbito geográfico	Año de publicación	Vitamina D. Fármaco y dosis en UI	Referencia bibliográfica
Sociedad Española de Reumatología (SER)	España	2019	NE 800	29
Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) <sup>30</sup>	España	2015	NE 800-1.000	30
Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)	España	2015	NE Variable según tipo de osteoporosis	31
Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC)	España	2014	NE 800	32
Asociación Española para el Manejo de la Menopausia (AEMM)	España	2012	NE 800	33
European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO)/International Osteoporosis Foundation (IOF)	Global	2019	Colecalciferol 800	34
National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)	Gran Bretaña	2017	Colecalciferol 800	35
National Osteoporosis Foundation (NOF)	Estados Unidos	2014	Colecalciferol 800-1.000	36
American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AAACE/ACE)	Estados Unidos	2016	Colecalciferol 1.000-2.000	3
Endocrine Society/European Society of Endocrinology (ES/ESE)		2019	NE Dosis no especificada	37

NE: vitamina D con fármaco no especificado.

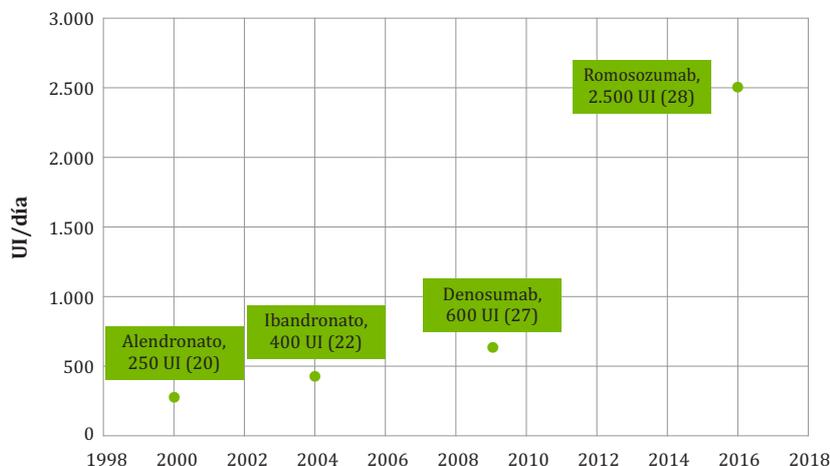
#### Vitamina D

El colecalfiferol es la forma de vitamina D mayoritariamente utilizada en los ECA y por ello el metabolito específicamente recomendado en la mayor parte de las guías clínicas publicadas sobre el manejo de osteoporosis anteriormente citadas. No disponemos de evidencia científica concluyente que concrete de modo consensuado las dosis diarias recomendadas en el tratamiento de la osteoporosis. Es posible que la tendencia sea la de

aumentar las 800-1.000 UI diarias de vitamina D que se utilizan mayoritariamente en la práctica clínica habitual a dosis más elevadas, puesto que esta ha sido lo habitual hasta ahora en el propio diseño de los ensayos clínicos.

Así, hace más 30 años, los ensayos de referencia con alendronato se diseñaron con una suplementación complementaria de vitamina D de 250 UI/día<sup>20</sup>, cantidad que aumentó 4 años después hasta las 400 UI/día con ibandronato<sup>22</sup>, y ya en 2009 alcanzó los 800 UI/día de cole-

**Figura 1. Evolución de las dosis diarias del primer mes de tratamiento (UI/día) de colecalciferol asociado a fármacos anti-osteoporóticos. Se indica año de publicación, fármaco anti-osteoporótico, dosis y referencia bibliográfica (entre paréntesis)**



calciferol en pacientes con niveles basales de 25(OH)D de 12-20 ng/ml o 400 UI/día para niveles superiores a 20 ng/ml en el estudio FREEDOM con denosumab<sup>27</sup> (promedio en el primer mes de tratamiento de 600 UI/día). Pues bien, observamos que esta tendencia ascendente se consolida en el más reciente estudio de referencia con romosozumab, publicado ya en 2016, y en cuyo diseño se estableció una dosis de carga de 50.000-60.000 UI/día de colecalciferol (también se permitía el uso de vitamina D<sub>2</sub> o ergocalciferol) y, a continuación, dosis diarias de 600-800 UI para los pacientes con niveles basales de 25(OH)D entre 20 y 40 ng/ml<sup>28</sup>, lo que supondría un promedio en el primer mes de tratamiento de unas 2.500 UI/día (ver figura 1).

En nuestra opinión, sería aconsejable trasladar esta tendencia de aumento de dosis de colecalciferol en fármacos en desarrollo a nuestra práctica clínica habitual de suplementación en pacientes con deficiencia de vitamina D y osteoporosis; y en esta misma dirección apuntan ya a día de hoy algunas sociedades científicas de reconocido prestigio que en sus guías clínicas y documentos de consenso recomiendan una suplementación de hasta 2.000 UI/día de colecalciferol en pacientes con osteoporosis. Entre ellas, destacamos la *International Osteoporosis Foundation* (IOF)<sup>42</sup>, la *Endocrine Society* (ES)<sup>43</sup> o la *Ame-*

*rican Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology* (AAACE/ACE)<sup>3</sup>.

Es razonable pensar que será más probable alcanzar los niveles óptimos de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml que recomiendan con alto grado de consenso las principales sociedades científicas expertas en el manejo de la osteoporosis si tratamos a los pacientes con 2.000 UI/día que si les tratamos solo con 800-1.000 UI/día, y que eso puede producir un beneficio clínico adicional en la osteoporosis. De hecho, ya hay estudios que aportan cierta evidencia de que eso podría ser así: a destacar, el *Zurich Hip Fracture Trial* realizado por los grupos de Dawson-Hughes y Bischoff-Ferrari, ensayo clínico en el

que se comparó de modo bi-factorial la administración de 2.000 UI/día u 800 UI/día de colecalciferol a 173 pacientes que habían sufrido una fractura de cadera, en combinación o no con un programa de ejercicio físico durante 12 meses, concluyéndose que la administración de 2.000 UI/día se asociaba a un menor deterioro de la calidad de vida entre los meses 6 y 12, evaluada mediante las puntuaciones de la escala *EuroQol EQ-5D-3L*<sup>44</sup>; y también una revisión sistemática de la literatura que analizó 12 publicaciones sobre distintas pautas de suplementación con colecalciferol en mujeres menopáusicas con riesgo de osteoporosis con deficiencia de vitamina D, en la que los autores observaron que solo dosis diarias a partir de 2.000 UI/día elevaban consistentemente los niveles de 25(OH)D por encima de 30 ng/ml<sup>45</sup>.

### CONCLUSIÓN

A día de hoy, disponemos de evidencia científica que justifica la necesidad de tratar con calcio y vitamina D (preferentemente colecalciferol) a todos los pacientes con osteoporosis y deficiencia de vitamina D, independientemente del tratamiento que reciban para la osteoporosis. Las dosis diarias de colecalciferol a emplear deberían alcanzar, al menos, las 2.000 UI.



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

## Bibliografía

- Shahnazari B, Moghimi J, Foroutan M, Mirmohammadkhani M, Ghorbani A. Comparison of the effect of vitamin D on osteoporosis and osteoporotic patients with healthy individuals referred to the Bone Density Measurement Center. *Biomol Concepts*. 2019;10(1):44-50.
- Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1623-30.
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinology and American College of Endocrinology. Clinical Practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016. *Endocr Pract*. 2016;22(Suppl 4):1-42.
- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, del Valle HB. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium Food and Nutrition Board. Institute of Medicine (IOM). Washington DC: The National Academies Press; 2011.
- Quesada Gómez JM, Nogués X, Sosa Henríquez M, Bouillon R. Vitamin D supplementation and musculoskeletal health. A controversial necessity. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(11):432-6.
- Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res*. 2009;24(4):693-701.
- Sosa-Henríquez M. Cholecalciferol and calcifediol for vitamin D supplementation. *Osteoporos Int*. 2020;31(2):391-2.
- Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD000227.
- Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):307-20.
- Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):367-76.
- Weaver CM, Dawson-Hughes B, Lappe JM, Wallace TC. Erratum and additional analyses re: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27(8):2643-6.
- Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1917789.
- Thanaplueti Wong S, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21506.
- Eleni A, Panagiotis P. A systematic review and meta-analysis of vitamin D and calcium in preventing osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3571-9.
- Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(24):2466-82.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354(7):669-83.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC. Issues of trial selection and subgroup considerations in the recent meta-analysis of Zhao and colleagues on fracture reduction by calcium and vitamin D supplementation in community-dwelling older adults. *Osteoporos Int*. 2018;29(9):2151-2.
- Hu ZC, Tang Q, Sang CM, Tang L, Li X, Zheng G, et al. Comparison of fracture risk using different supplemental doses of vitamin D, calcium or their combination: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ Open*. 2019;9(10):e024595.
- Reyes Domínguez AI, Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. La vitamina D. Fisiología. Su utilización en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017;9(Supl 1): S5-9.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4118-24.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKee CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999;282(14):1344-52.
- Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int*. 2004;15(10):792-8.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-22.
- Ettinger B. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA*. 1999;282(7):637.
- Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med*. 2000;109:267-76.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434-41.
- Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-65.
- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1532-43.
- Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2019;15(4):188-210.
- González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp*. 2015;215(9):515-26.
- Reyes-García R, García-Martín A, Varsavsky M, Rozas-Moreno P, Cortés-Berdoncés M, Luque-Fernández I, et al.; en representación del Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Update of recommendations for evaluation and treatment of osteoporosis associated to endocrine and nutritional conditions. Working Group on Osteoporosis and Mineral Metabolism of the Spanish Society of Endocrinology. *Endocrinol Nutr*. 2015;62(5):e47-56.
- Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria - grupo de trabajo de enfermedades reumatológicas. Osteoporosis. Manejo: prevención, diagnóstico y tratamiento. SEMFYC Ediciones. Barcelona, 2014. ISBN: 978-84-15037-43-9. Depósito legal: B 9573-2014.
- Asociación Española para el Manejo de la Menopausia. Menoguía. Osteoporosis.

- rosis. Barcelona. Primera edición: 2012. Depósito legal: B:18.824-2012.
34. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3-44.
  35. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al.; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):43.
  36. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al.; National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81.
  37. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595-622.
  38. Carbonell C, Díez A, Calaf J, Caloto MT, Nocea G, Lara N. Initial treatment trends in patient with osteoporosis: use of antiresorptive agents and pharmacologic supplements (calcium and vitamin D) in clinical practice. *Reumatol Clin*. 2012;8(1):3-9.
  39. CIMA (Centro de Información on-line de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Consultado el 31 de mayo 2021.
  40. Wang H, Bua P, Capodice J. A comparative study of calcium absorption following a single serving administration of calcium carbonate powder versus calcium citrate tablets in healthy premenopausal women. *Food Nutr Res*. 2014;58.
  41. Olza J, Aranceta-Bartrina J, González-Gross M, Ortega RM, Serra-Majem L, Varela-Moreiras G, et al. reported dietary intake, disparity between the reported consumption and the level needed for adequacy and food sources of calcium, phosphorus, magnesium and vitamin d in the Spanish population: findings from the ANIBES Study. *Nutrients*. 2017;9(2).
  42. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010;21(7):1151-4.
  43. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
  44. Renerts K, Fischer K, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Freystaetter G, Simmen HP, et al. Effects of a simple home exercise program and vitamin D supplementation on health-related quality of life after a hip fracture: a randomized controlled trial. *Qual Life Res*. 2019;28(5):1377-86.
  45. Tayem Y, Alotaibi R, Hozayen R, Hassan A. Therapeutic regimens for vitamin D deficiency in postmenopausal women: a systematic review. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(1):57-62.

# Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000200007>

Casado E<sup>1</sup>, Quesada JM<sup>2</sup>, Naves M<sup>3</sup>, Peris P<sup>4</sup>, Jódar E<sup>5</sup>, Giner M<sup>6</sup>, Neyro JL<sup>7</sup>, Del Pino J<sup>8</sup>, Sosa M<sup>9</sup>, De Paz HD<sup>10</sup>, Blanch-Rubió J<sup>11</sup>

1 Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Parc Taulí. Institut d'Investigació I3PT. Sabadell. Barcelona (España)

2 Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba. Córdoba (España)

3 Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. Oviedo (España)

4 Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. IDIBAPS. CIBERehd. Universidad de Barcelona. Barcelona (España)

5 Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Quiron Salud Pozuelo. Universidad Europea. Madrid (España)

6 Dpto Citología e Histología Normal y Patológica. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla (España)

7 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Cruces. Universidad del País Vasco. Baracaldo (España)

8 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Salamanca. Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca (España)

9 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Hospital Universitario Insular. Unidad Metabólica Ósea. Las Palmas de Gran Canaria (España)

10 Outcomes'10, S.L. Castellón de la Plana (España)

11 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario del Mar. Institut d'Investigacions Mèdiques Parc de Salut Mar. Facultat de Ciències de Salut i de la Vida. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona (España)

## Resumen

**Objetivo:** Proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia sobre la prevención y el tratamiento del déficit de vitamina D.

**Métodos:** Un grupo de trabajo multidisciplinar formado por 10 miembros de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), formuló las preguntas clínicas de interés. Posteriormente, se realizó una revisión sistemática de la literatura en MEDLINE (PubMed), EMBASE y Cochrane sobre la evidencia disponible para cada una de las preguntas planteadas. Se incluyeron artículos publicados en inglés o español entre el 15 julio 2016 y 31 de diciembre de 2020. Para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia se empleó el sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)*. Tras la formulación de las recomendaciones, estas se discutieron de manera conjunta en el grupo de trabajo y fueron ratificadas por todos los socios de la SEIOMM.

**Resultados y conclusiones:** El presente documento establece una serie de recomendaciones sobre las concentraciones óptimas y cribado del déficit de 25-hidroxivitamina D, los requerimientos de vitamina D en diferentes poblaciones, la exposición solar, y las estrategias de suplementación en pacientes con déficit.

**Palabras clave:** vitamina D, nutrición, 25-hidroxivitamina D, osteoporosis, fractura, colecalciferol, calcifediol.

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento, hace un siglo, hemos avanzado en el conocimiento de la que fue denominada erróneamente "vitamina" D. Actualmente sabemos que no es una vitamina, pero la seguimos denominando así por costumbre y consenso tácito. De hecho, se trata de un sistema endocrino, el sistema endocrino de la vitamina D (SEVD), semejante al de otras hormonas esteroideas. El colecalciferol o "vitamina" D<sub>3</sub>, es el nutriente umbral (fisiológico) del sistema, sintetizado a partir del 7-dehidrocolesterol de la piel, por acción de la radiación solar ultravioleta B (UVB). Esta vía representa alrededor del 80-90% del aporte al organismo, el resto se obtiene de la alimentación (10-20%)<sup>1</sup>. Existe otra isoforma, de aporte nutricional, llamada ergocalciferol o "vitamina"

D<sub>2</sub> que se encuentra en pequeñas cantidades en alimentos de origen vegetal, levaduras y hongos<sup>2,3</sup>, no empleada habitualmente en España.

Tanto el colecalciferol como el ergocalciferol son precursores biológicamente inactivos, que requieren de modificaciones metabólicas para activar la función hormonal del sistema. Mediante la acción de la enzima hepática 25-hidroxilasa (CYP2R1/CYP27A1 y otros) se produce la hidroxilación de colecalciferol y ergocalciferol para formar la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (caldidiol o calcifediol) y la 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> (ercalcidiol), respectivamente. La 25-hidroxivitamina D (suma de 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> y 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>) tiene una vida media larga (2-3 semanas), es la pro-hormona del SEVD y su medida se emplea como marcador del estatus nutricional del sistema.

La 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> es el sustrato para la síntesis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> o calcitriol por acción de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa (CYP27B1) en el riñón para sus acciones endocrinas, y en las células de múltiples tejidos, órganos y sistemas, como piel, glándula paratiroides, mama, colon, próstata, pulmón, así como en células del sistema inmunológico y del hueso, para sus acciones auto/paracrina. El calcitriol es la hormona del sistema y tiene una vida media muy corta (5-8 horas).

La 1- $\alpha$ -hidroxilasa del riñón está regulada, mediante un mecanismo de retroalimentación, por la hormona paratiroidea (PTH), cuyo aumento conlleva un incremento en la producción de calcitriol, que, a su vez inhibe la producción de PTH. La hipofosfatemia y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) también regulan la 1- $\alpha$ -hidroxilasa, aumentando y disminuyendo respectivamente la producción de calcitriol.

La unión del calcitriol al receptor de la vitamina D (VDR), un factor de transcripción nuclear presente en células de múltiples órganos, determina la acción endocrina sistémica y auto/paracrina del SEVD (Figuras 1 y 2).

El sistema emplea la enzima 24- $\alpha$ -hidroxilasa (CYP24A1), tanto en el riñón (mediante control endocrino) como en otras células y tejidos, para a partir de 25-hidroxitamina D y 1,25-dihidroxitamina D formar los metabolitos inactivos 24,25-dihidroxitamina D y 1,24,25-trihidroxitamina D, que derivan tras varias oxidaciones en ácido calcitroico, y otros metabolitos glucurónicos o sulfatos que se eliminan principalmente por la bilis, constituyendo un importante sistema de regulación catabólica del metabolismo del SEVD.

En la sangre, los metabolitos del SEVD son transportados en un 88% por la proteína transportadora de la vitamina D (DBP), y en un 10% por la albúmina, circulando tan solo un 1-2% de forma libre<sup>4</sup>.

La acción principal del SEVD, por mediación del calcitriol, es la regulación de la homeostasis del calcio y del

fósforo y la mineralización del esqueleto, y lo hace en 4 órganos: principalmente en intestino, favoreciendo la absorción de calcio y fósforo; riñón, aumentando la reabsorción tubular de ambos; paratiroides, inhibiendo la secreción de PTH; y hueso, regulando la diferenciación de osteoclastos y osteoblastos y la producción de proteínas reguladoras de la mineralización como la osteopontina y la osteocalcina<sup>5</sup>.

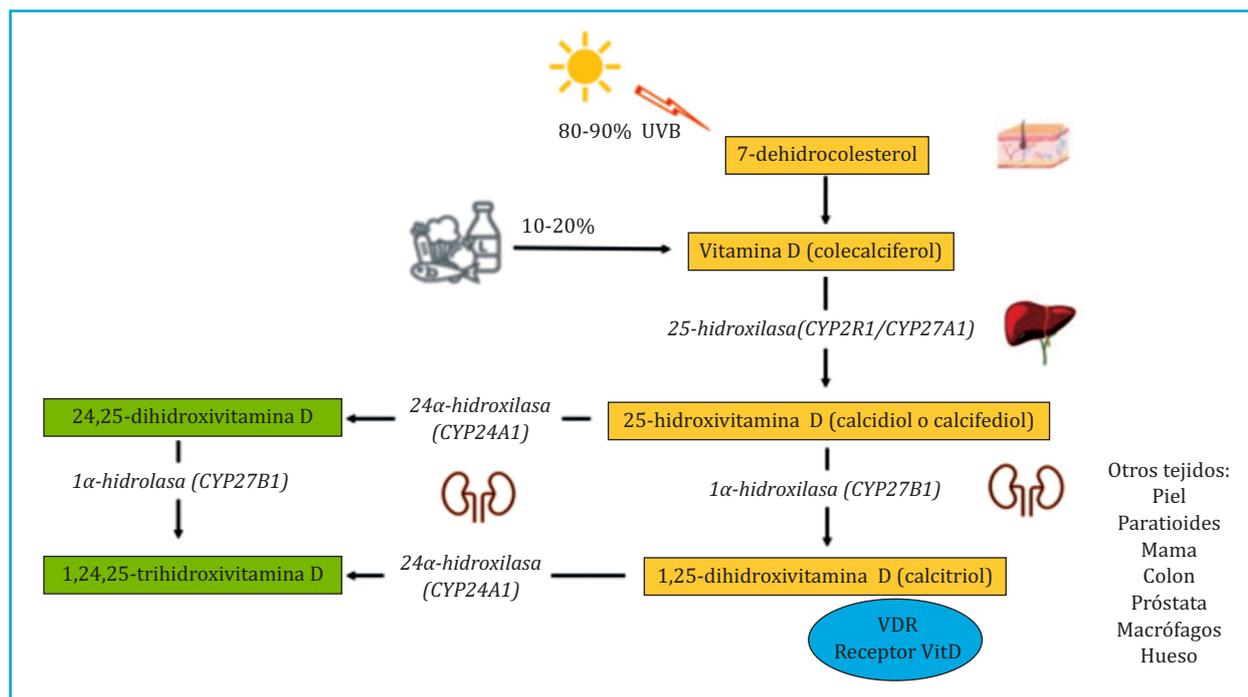
El déficit mantenido de vitamina D se ha asociado a un retraso del crecimiento y raquitismo en niños, y osteomalacia y osteoporosis en adultos<sup>6</sup>.

El SEVD modula la expresión de más del 3% de todos los genes del organismo, por lo que regula diferentes procesos fisiológicos en otros órganos y sistemas, como por ejemplo, el músculo, el sistema inmune innato y adaptativo, el sistema cardiovascular o el páncreas, y regula el crecimiento celular y secreción hormonal en todo el organismo (Figura 2).

Por eso, hoy en día, sabemos que la deficiencia funcional del SEVD se asocia no solo con raquitismo, osteomalacia y osteoporosis, sino también con un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, inmunológicas, dermatológicas, metabólicas, depresión, infecciones, infertilidad tanto masculina como femenina, preeclampsia y otros efectos sobre el desarrollo fetal en mujeres embarazadas, e incluso cáncer<sup>8-16</sup>. En este sentido, en este último año se ha sugerido que la suplementación con colecalciferol o calcifediol podría tener un efecto beneficioso en pacientes con COVID-19, un aspecto que se discute de forma extensa en el documento de posicionamiento de la SEIOMM sobre COVID-19 y vitamina D<sup>17</sup>.

La medición de la concentración total de 25-hidroxitamina D circulante constituye un biomarcador robusto y fiable del estatus nutricional del SEVD. Es empleada por autoridades sanitarias y Sociedades Científicas en Europa y América para establecer el estatus de normalidad, que hoy sigue siendo motivo de debate.

Figura 1 . Síntesis y metabolismo de la vitamina D



A pesar de la alta prevalencia de la deficiencia de “vitamina D”, incluso en países desarrollados, con alta radiación solar o con facilidad para acceder a la suplementación, como sucede en España<sup>18-20</sup>, no existe un consenso universal para establecer unas recomendaciones en la prevención y tratamiento de la misma.

El presente documento pretende actualizar el documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D desarrollado por la SEIOMM en el 2011<sup>21</sup>, a partir de la evidencia científica acumulada en los últimos años, y elaborar una serie de recomendaciones consensuadas por expertos de diferentes disciplinas sobre la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D, centrándose únicamente en la salud musculoesquelética.

## 2. METODOLOGÍA

Las recomendaciones del presente documento se han elaborado en diferentes etapas, definidas a continuación:

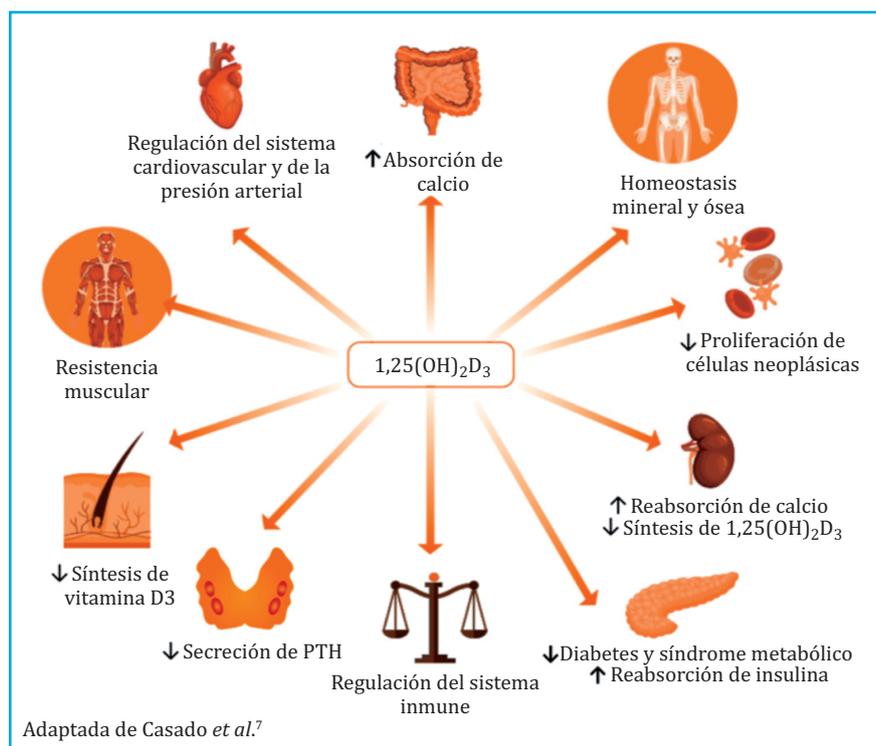
1) **Pregunta clínica:** Un grupo de trabajo multidisciplinar, compuesto por 10 médicos e investigadores con experiencia en el manejo de la deficiencia de la vitamina D, formuló las preguntas clínicas relevantes referidas a los aspectos relacionados con la vitamina D tratados en el presente documento.

2) **Revisión sistemática de la literatura:** Un equipo independiente, formado por 1 médico y 1 investigador, realizó una revisión sistemática de la literatura sobre estudios relacionados con la prevención y el manejo del déficit de vitamina D. La búsqueda se realizó consultándose las bases de datos internacionales MEDLINE (vía PubMed), EMBASE y Cochrane (Tabla Suplementaria 1). Se seleccionaron metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales, realizados en humanos y publicados en inglés o español entre el 15 de julio de 2016 y el 31 de diciembre de 2020. Además, las citas potencialmente relevantes de los artículos identificados, así como los sugeridos por el grupo de trabajo fueron incluidos.

Los estudios con fármacos antirresortivos u osteoformadores donde el comparador no fue la vitamina D y los estudios realizados en África o Asia (excepto Japón) fueron excluidos.

3) **Formulación de las recomendaciones:** El grupo de trabajo estableció las recomendaciones de acuerdo al sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para establecer el grado de evidencia y la fuerza de las recomendaciones<sup>22</sup>. La calidad de la evidencia se clasifica en muy baja ⊕, baja ⊕⊕, moderada ⊕⊕⊕ o alta ⊕⊕⊕⊕. Las recomendaciones se basan en la evidencia, y otros factores como, por ejemplo, el balance riesgo-beneficio o la estimación del consumo de recursos o

Figura 2. Principales tejidos diana y acciones de la vitamina D



costes. Se diferencian entre recomendaciones fuertes (expresadas como “recomendamos” y el número 1) y recomendaciones débiles (expresadas como “sugerimos” y el número 2), bien a favor; bien en contra. Todas las recomendaciones fueron debatidas y acordadas por unanimidad.

4) Finalmente, el grupo de trabajo realizó un borrador del presente documento que fue distribuido a todos los asociados de la SEIOMM para su **ratificación**, disponiendo para ello de un plazo de 15 días naturales para poder realizar cualquier alegación.

## 3. RELACIÓN ENTRE VITAMINA D Y SALUD MUSCULOESQUELÉTICA

La deficiencia de 25-hidroxivitamina D y/o las mutaciones tanto del VDR como de la enzima activadora (CYP27B1) ocasionan alteraciones en el músculo y en el hueso<sup>23</sup>. Desde hace mucho tiempo es bien conocida la relación entre la deficiencia de 25-hidroxivitamina D y ciertas enfermedades óseas como la osteomalacia y la osteoporosis<sup>24</sup>.

### 3.1. CONCENTRACIONES ÓPTIMAS DE 25-HIDROXIVITAMINA D

#### Recomendación

- Para conseguir los beneficios de salud ósea que aporta la vitamina D se recomienda mantener concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D entre 25 y 50 ng/mL (62,5-125 nmol/L) [1 ⊕⊕⊕⊕].

- En pacientes con osteoporosis o con riesgo de fractura se sugiere mantener concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D entre 30 y 50 ng/mL [2 ⊕○○○].

#### Evidencia

Existe cierta controversia sobre los niveles de 25-hidroxivitamina D necesarios para una óptima salud musculoesquelética. En general los niveles mínimos establecidos en diferentes guías de práctica clínica se sitúan entre 20 y 30 ng/mL. Para población sana la *European Food Safety Authority* (EFSA) considera suficientes niveles por encima de 20 ng/mL mientras que la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) considera que deben si-

tuarse por encima de 30 ng/mL<sup>25</sup>. La *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO) recomienda niveles por encima de 20 ng/mL para mujeres postmenopáusicas y por encima de 30 ng/mL para ancianos frágiles<sup>26</sup>. Por su parte, la Sociedad Española de Reumatología (SER) recomienda mantener niveles de 25-hidroxivitamina D por encima de 30 ng/mL para la población con osteoporosis<sup>27</sup>.

Se ha descrito una asociación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y la densidad mineral ósea (DMO) y la fuerza muscular<sup>28</sup>, y algún estudio sugiere que niveles de 25-hidroxivitamina D iguales o superiores a 24 ng/mL se asocian con una reducción del riesgo de caídas<sup>29</sup> y fracturas en la población general<sup>30</sup>. No obstante, es posible que sean necesarios mayores niveles para obtener otros beneficios más allá de la salud musculoesquelética, teniendo en cuenta que concentraciones de 31 ng/mL son las que se relacionarían con un menor riesgo de mortalidad<sup>31</sup>.

Se ha descrito también que por debajo de 31 ng/mL de 25-hidroxivitamina D los niveles de PTH empiezan a incrementarse en determinadas poblaciones<sup>32</sup> y la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario es superior al 10%<sup>33</sup>, aspecto relevante en pacientes con osteoporosis o con alto riesgo de fractura.

En población general el panel considera recomendable mantener unos niveles séricos de 25-hidroxivitamina D por encima de 25 ng/mL para asegurar una correcta salud ósea. La variabilidad analítica<sup>34</sup>, la no despreciable proporción de pacientes con niveles entre 20 y 25 ng/mL que presentan hiperparatiroidismo secundario y el aumento en la tasa de absorción intestinal de calcio en algunas poblaciones al pasar de 20 ng/ml a niveles séricos mayores<sup>35</sup> son razones suficientes para esta recomendación.

El nivel sérico máximo de 25-hidroxivitamina D recomendable también es controvertido, estableciéndose en general entre los 50 y 88 ng/mL<sup>25,26,36</sup>. Un reciente metaanálisis respaldaría que las concentraciones máximas deberían situarse en el rango bajo, al observarse que el riesgo de mortalidad, aunque muy discretamente, tiende a aumentar a partir de niveles de 25-hidroxivitamina D superiores a 50 ng/mL<sup>31</sup>. En todo caso, no parece fisiológico sobrepasar los 60 ng/mL, que son los niveles máximos de 25-hidroxivitamina D que se suelen alcanzar tras una exposición solar intensa<sup>37</sup>.

El panel considera que valores de 25-hidroxivitamina D entre 25 y 50 ng/mL asegurarían un beneficio en la salud ósea manteniendo un buen perfil de seguridad en población general. No obstante, y hasta que existan más estudios que corroboren estos datos, el panel sugiere mantener niveles de 25-hidroxivitamina D entre 30 y 50 ng/mL en pacientes con osteoporosis o con alto riesgo de fractura.

No está claro si los valores óptimos de 25-hidroxivitamina D en población caucásica son extrapolables a otros tipos de razas<sup>38</sup>.

Para minimizar la variabilidad analítica el panel considera imprescindible que el laboratorio que realiza la determinación sérica de 25-hidroxivitamina D tenga la certificación de un programa de control de calidad de las determinaciones, como por ejemplo DEQAS<sup>39</sup> y la estandarización de las determinaciones<sup>40</sup>.

### 3.2. CRIBADO DEL DÉFICIT DE 25-HIDROXIVITAMINA

#### Recomendación

- Se recomienda el cribado de déficit de 25-hidroxivitamina en personas con factores de riesgo de hipovitaminosis D [1 ⊕ ⊕ ○ ○], y en personas con debilidad muscular y/o riesgo de caídas [1 ⊕ ○ ○ ○].

## Evidencia

Diversos factores de riesgo (intrínsecos y extrínsecos) están relacionados con el déficit de 25-hidroxivitamina (Tabla 1). La raza es uno de los factores de riesgo más estudiados, observándose que las personas con mayor pigmentación cutánea poseen mayor riesgo de sufrir deficiencia de 25-hidroxivitamina debido a que la radiación UV tiene menor penetración<sup>41</sup>. La edad es otro factor clásico de riesgo debido a cambios en los hábitos del estilo de vida (sedentarismo, menor exposición solar, menor capacidad de síntesis de vitamina D y menor capacidad de absorción, etc.) y otros cambios fisiológicos como el descenso de la capacidad de hidroxilación de la vitamina D<sup>42</sup>. La obesidad, especialmente relacionada con la cantidad de grasa abdominal es otro de los factores de riesgo<sup>43</sup>. Además, existen numerosos factores de riesgo que actúan de forma sinérgica. Es por ello, que en los grupos de riesgo se recomienda el cribado del déficit<sup>25,31,41,44-49</sup> (Tabla 1).

Estudios recientes, han demostrado la correlación existente entre los niveles de 25-hidroxivitamina D y la fuerza muscular, la movilidad, y en último término, el riesgo de fractura. Un estudio observacional realizado en 101 mujeres postmenopáusicas sugirió que valores bajos de 25-hidroxivitamina D se correlacionaban de manera significativa con un descenso de la fuerza muscular<sup>44</sup>. En un estudio realizado en población mayor de 70 años se observó cómo aquellos hombres y mujeres con niveles de 25-hidroxivitamina D <20 ng/mL tenían peor función física y una velocidad de la marcha más lenta que los que presentaban niveles de 25-hidroxivitamina D ≥30 ng/mL (p<0,01)<sup>50</sup>. La pérdida de fuerza muscular/sarcopenia, junto con otros factores propios de la edad, podría incrementar el riesgo de caídas en personas con pérdida de masa ósea, que ya de por sí, tienen un mayor riesgo de fractura. En este sentido, dos metaanálisis recientes realizados en más de 50.000 adultos, demuestran que niveles bajos de 25-hidroxivitamina D están asociados con aumentos significativos del riesgo de fractura global y de fractura de cadera<sup>30,51</sup>.

**Tabla 1. Factores de riesgo y/o enfermedades asociadas a hipovitaminosis D**

- Raza no caucásica
- Edad avanzada y/o personas institucionalizadas
- Exposición solar restringida
- Tabaquismo
- Deficiencia cognitiva
- Obesidad (particularmente abdominal)
- Desnutrición o riesgo de desnutrición
- Síndrome de malabsorción o cirugía bariátrica
- Insuficiencia renal o hepática
- Hipo e hiperparatiroidismo
- Raquitismo y/o osteomalacia
- Osteoporosis y/o fracturas por fragilidad
- Enfermedad ósea de Paget
- Historia de fractura
- Embarazo y lactancia
- Uso de fármacos que interfieran con el citocromo P450, como, por ejemplo:
  - Glucocorticoides
  - Antiepilépticos
  - Antirretrovirales
  - Antifúngicos
  - Rifampicina

Tabla 2. Contenido estimado de vitamina D según alimentos

	Vitamina D por 100 gr
<b>Lácteos y derivados</b>	
Queso	0,17 - 1,2 µg (6,8 - 48 UI)
Yogur	0,2- 1 µg (8 - 40 UI)
Leche de vaca entera	0,3 µg (12 UI)
Leche de vaca desnatada	0,1 µg (4 UI)
Cuajada	0,21 µg (8,4 UI)
<b>Huevos y derivados</b>	
Huevos de gallina	2 - 11,4 µg (80 - 456 UI)
<b>Cárnicos y derivados</b>	
Pulmón (cordero-ternera)	11 - 12 µg (440 - 480 UI)
Pato	1 µg (40 UI)
Jamón cocido	0,7 - 0,9 µg (28 - 36 UI)
Pollo, conejo	0,2 - 0,4 µg (8 - 16 UI)
<b>Pescados, moluscos, crustáceos y derivados</b>	
Angula (cruda)	110 µg (4.400 UI)
Arenque salado	40 µg (1.600 UI)
Caviar	35 µg (1.400 UI)
Atún, bonito, arenque ahumado y congrio	3,5 - 34 µg (140 - 1.360 UI)
Salmón ahumado y langostino	18-19 µg (720 - 760 UI)
Palometa, jurel, breca, dorada, y salema	14-16 µg (560 - 640 UI)
Anchoas (en aceite vegetal)	11,8 µg (472 UI)
Sardina, salmón, perca, boquerón, pez espada, bacalao	7 - 8 µg (280 - 320 UI)
Ostra (cruda)	3 µg (120 UI)
<b>Grasas y aceites</b>	
Aceite de hígado de bacalao	210 µg (8.400 UI)
Mantequilla (baja en calorías)	12 µg (480 UI)
Margarina	2,5- 3,8 µg (100 - 152 UI)
<b>Cereales y derivados</b>	
Cereales (trigo, arroz, maíz, muesli)	4 - 8 µg (160 - 320 UI)
<b>Legumbres, semillas, frutos secos y derivados</b>	
Leche de almendra	5 µg (200 UI)
<b>Verduras, hortalizas y derivados</b>	
Borraja	13 µg (520 UI)

UI: unidades internacionales. Fuente: la Red BEDCA<sup>65</sup>. <https://www.bedca.net/bdpub/>.

Además, debido al riesgo de fractura que presentan las personas con hipovitaminosis D, tras una caída, se considera oportuno el cribado en sujetos con debilidad muscular y con riesgo de caídas.

### 3.3. REQUERIMIENTOS DE VITAMINA D

#### 3.3.1. Alimentación

##### Recomendaciones

- Se sugiere una ingesta diaria (dieta y/o suplementos) de al menos 600 UI de vitamina D<sub>3</sub> en niños y adolescentes [2 ⊕ ⊕ ○ ○].

- Se sugiere una ingesta diaria (dieta y/o suplementos) de al menos 800 UI de vitamina D<sub>3</sub> en población general adulta, y de 800-1.000 UI en mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años [2 ⊕ ⊕ ○ ○].

- Se sugiere una ingesta diaria (dieta y/o suplementos) de 800-2.000 UI de vitamina D<sub>3</sub> en pacientes con osteoporosis, fracturados y/o ancianos institucionalizados [2 ⊕ ⊕ ○ ○].

##### Evidencia

Los requerimientos de vitamina D son aquéllos que aseguran un mantenimiento de los niveles de 25-hidroxivitamina D entre los rangos óptimos (25-50 ng/mL). La ingesta de vitamina D recomendada ha variado considerablemente durante las últimas décadas<sup>21</sup> y sigue siendo aún objeto de debate. En buena parte, la diferencia de criterios existentes entre diferentes sociedades es debida a la población a la que están dirigidos: población general o pacientes con necesidades especiales<sup>52,53</sup>.

Las recomendaciones recogidas en este documento se basan en la evidencia previa, y especialmente, en la publicada los últimos años. Para determinar la cantidad de vitamina D que asegure unos valores óptimos de 25-hidroxivitamina D, hemos recopilado ensayos clínicos y metaanálisis en los que se comparan diferentes cohortes (placebo frente a vitamina D; o diferentes dosis de vitamina D) analizando los niveles de 25-hidroxivitamina D alcanzados. Es importante señalar la heterogeneidad observada entre los estudios en relación con los resultados obtenidos, los niveles considerados adecuados, y las características basales de las poblaciones analizadas. Del mismo modo, no en todos los estudios se registra de manera estricta la vitamina D aportada por la dieta (Tabla 2), o se realizan controles adecuados de la adherencia a la intervención, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

Hasta que nuevos estudios aporten datos más concluyentes, el panel se inclina por realizar unas recomendaciones conservadoras.

**Niños prematuros:** Un reciente estudio sugiere que dosis de 1.000 UI/día (dieta más suplemento) de vitamina D consiguen valores significativamente más altos de 25-hidroxivitamina D a las 4 semanas que dosis de 600 UI/día. Sin embargo, a las 8 semanas estas diferencias no serían significativas, observándose además que los niveles de calcio alcanzan un estado de equilibrio a las 4 semanas<sup>54</sup>. Ante la falta de recomendaciones en niños prematuros de las principales guías, el panel considera aconsejable una ingesta mínima de 600 UI/día en niños prematuros.

**Niños y adolescentes:** El *Institute of Medicine* (IOM) recomienda un aporte dietético de 400 UI/día en niños menores de 1 año y 600 UI/día de 1 a 7 años<sup>55</sup>. En un reciente metaanálisis en el que se incluye un total de 5.403 niños de 2 a 18 años, se observa que la edad o el sexo no afectarían a los requerimientos de vitamina D<sup>56</sup>. En menores de un año no se han observado diferencias significativas en el porcentaje de niños que alcanzan valores >20 ng/mL entre dosis de 600 UI/día (suplemento más dieta) y dosis de 1.000 a 1.800 UI/día. Estos resultados sugerirían que ingestas de 600 UI/día serían tan adecuadas para alcanzar niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D como dosis superiores. Por otro lado, en un ensayo clínico realizado en niños canadienses (2-8 años) que comparaba la dieta con lácteos fortificados en vitamina D y sin fortificar (en periodo de UVB mínimo), los niveles de 25-hidroxivitamina D fueron superiores a los 20 ng/mL en el 85% de los sujetos que consumieron lácteos fortificados frente al 70% de los sujetos del grupo control<sup>57</sup>.

**Mujeres postmenopáusicas:** El aporte diario de vitamina D recomendado por la *National Osteoporosis Foundation* y el *Institute of Medicine*, para la prevención de hipovitaminosis D en mujeres mayores de 50 años es de 800 a 1.000 UI/día<sup>58,59</sup>. En este sentido, dos ensayos clínicos aleatorizados<sup>42,58</sup> sugerirían que ingestas de 800 UI/día podrían no ser suficientes, mientras que dosis de 1.000 UI/día permitirían alcanzar a la mayoría de las mujeres ( $\geq 75\%$ ) niveles de 25-hidroxivitamina D >20 ng/mL. Es por ello, que el panel recomienda una ingesta diaria (dieta y/o suplementos) de al menos 800 UI de vitamina D en población general adulta (incluyendo mujeres embarazadas o en período de lactancia), y de 800-1.000 UI en mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años.

**Pacientes con osteoporosis o con alto riesgo de déficit de vitamina D:** Los requerimientos de vitamina D necesarios para la población de riesgo de déficit podrían variar considerablemente teniendo en cuenta las necesidades especiales de cada población. Un ensayo clínico aleatorizado realizado en 297 mujeres postmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis, sugiere que la suplementación con 800 UI/diarias (independientemente del aporte por la dieta), podría ser suficiente para mantener o incrementar de forma moderada ( $\sim 7$  ng/mL) los niveles de 25-hidroxivitamina D<sup>60</sup>. Debe tenerse en cuenta que este estudio, realizado en Noruega, las mujeres ingerían más de 8  $\mu$ /día (320 UI/día) de vitamina D con la dieta y presentaban unos niveles basales de 25-hidroxivitamina D >30 ng/mL, por lo que estos resultados no pueden extrapolarse a otras poblaciones. Otro estudio llevado a cabo en ancianos fracturados sugiere que el 85% alcanzarían niveles de 25-hidroxivitamina D superiores a 20 ng/mL a las 4 semanas con dosis de 800 UI/día<sup>61</sup>. En el caso de ancianos institucionalizados, un reciente estudio sugiere que son necesarias 2.000 UI/diarias de vitamina D para alcanzar niveles óptimos

de 25-hidroxivitamina D en plasma a largo plazo<sup>62</sup>, mientras que otros estudios apuntan a que aportes diarios inferiores (1.000 UI/día) podrían ser suficientes<sup>63,64</sup>.

### 3.3.2. Exposición solar

#### Recomendación

- Se recomienda en población caucásica una exposición solar diaria de 15 minutos en cara y brazos entre los meses de marzo y octubre, con factor de protección entre 15 y 30, según la latitud y la intensidad de la radiación. En población anciana y en pacientes con osteoporosis la exposición solar diaria recomendada sería de 30 minutos [1  $\oplus \oplus \circ \circ$ ].

#### Evidencia

Es difícil saber con exactitud la cantidad de vitamina D producida con la exposición solar ya que depende de factores como la edad, fototipo de piel, estación, hora del día o latitud geográfica<sup>66</sup>.

Diversos estudios han abordado este tema, como uno realizado en Japón que apunta que, en horario de tarde durante los meses de verano, 3,5 minutos de exposición solar producirían 5,5  $\mu$ g de vitamina D3 (aproximadamente 220 UI). Sin embargo, en los meses de invierno se podrían necesitar entre 22 minutos y 271 minutos según la hora y las condiciones meteorológicas<sup>67</sup>. Otros autores sugieren, que exponer el 20% de la superficie corporal a una dosis mínima de eritema de 0,5 equivaldría a ingerir 1.400-2.000 UI de vitamina D<sup>68</sup>. Por último en un reciente metaanálisis, se ha postulado una fórmula matemática que permitiría determinar el incremento de 25-hidroxivitamina D en función de la radiación recibida, el nivel basal de 25-hidroxivitamina D y el área del cuerpo expuesta<sup>69</sup>. Según esta fórmula, en un día con un índice de radiación moderado, una exposición solar en cara y manos de 12 minutos sería suficiente para incrementar el nivel de 25-hidroxivitamina D en 6,3 ng/mL. No obstante, no tiene en cuenta las diferencias existentes según el tipo de piel.

La Sociedad Australiana de Endocrinología y Osteoporosis establece recomendaciones específicas como tomar el sol de 6 a 40 minutos diarios en cara y brazos dependiendo de la latitud, la hora del día, la estación y el tipo de piel<sup>70</sup>.

Sin embargo, el aumento del riesgo de desarrollar melanoma debido a una exposición solar excesiva ha supuesto que sociedades dermatológicas como la *American Academy of Dermatology* recomiende que la fuente de vitamina D sea a través de la nutrición y no por la exposición solar (al aire libre o en cabinas UVB)<sup>71</sup>. La *European Academy of Dermatology and Venereology* señala el riesgo de utilizar cabinas solares con el fin de asegurar unos niveles adecuados de 25-hidroxivitamina D, pero no restringe de manera específica la exposición solar limitada<sup>72,73</sup>. Otras sociedades, no obstante, sí recogen que una exposición solar adecuada es una fuente apropiada de vitamina D. Así, la Sociedad Española de Dermatología y Venereología considera saludable combinar una exposición solar limitada y una adecuada alimentación.

Un grupo de expertos, a partir de una revisión de la literatura, demostró que el uso de cremas solares, incluso con alto factor de protección (30 o más) no interfiere en la síntesis cutánea de vitamina D<sup>74</sup>.

El panel recomienda en población caucásica, con el objetivo de mantener la síntesis cutánea de vitamina D una exposición solar diaria de 15 minutos en cara y brazos durante los meses de marzo y octubre. En población

anciana y pacientes con osteoporosis el panel recomienda una exposición solar diaria, entre los meses de marzo y octubre, de unos 30 minutos, siempre que no existan contraindicaciones, y aconsejando, además, la utilización de factor de protección entre 15 y 30, según la latitud y la intensidad de la radiación UVB<sup>74</sup>.

### 3.4. SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

#### 3.4.1. Recomendaciones generales

##### Recomendación

- Se recomienda utilizar colecalciferol o calcifediol para suplementar o tratar a los pacientes con déficit de 25-hidroxivitamina D, reservando calcitriol y alfacalcidol para poblaciones con patologías especiales [1 ⊕ ⊕ ○ ○].

- Se sugiere valorar la dosis y tipo de metabolito requerido en función de los niveles basales de 25-hidroxivitamina D, patología asociada y características del individuo [2 ⊕ ○ ○ ○].

- Se recomienda suplementar de manera indefinida a la población con riesgo de deficiencia de 25-hidroxivitamina D (<25 ng/mL) [1 ⊕ ⊕ ○ ○].

- Se recomienda la suplementación de vitamina D con dosis bajas, excepto cuando sea necesaria una normalización rápida de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D [1 ⊕ ⊕ ○ ○].

- Se sugiere monitorizar las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D para valorar la respuesta a la suplementación cada 3-4 meses hasta alcanzar las concentraciones adecuadas, y posteriormente cada 6 o 12 meses [2 ⊕ ○ ○ ○].

- En pacientes tratados con calcifediol a dosis de 266 µg se sugiere no realizar la determinación de los niveles de 25-hidroxivitamina D hasta pasados al menos 7 días desde la última toma [2 ⊕ ○ ○ ○].

- En pacientes con respuesta insuficiente tras la suplementación se sugiere aumentar la frecuencia o la dosis, o bien valorar un cambio del tipo de suplemento/tratamiento [2 ○ ○ ○ ○].

- Se recomienda, para una buena salud ósea, acompañar la suplementación o el tratamiento con una ingesta adecuada de calcio (1.000-1.200 mg/día preferentemente de los alimentos), y ejercicio físico de moderada intensidad, especialmente en pacientes con osteoporosis o riesgo de sufrir caídas o fracturas [1 ⊕ ⊕ ⊕ ○].

##### Evidencia

#### Efecto de la vitamina D en la salud musculoesquelética

Los resultados sobre el efecto de la suplementación con vitamina D identificados en la literatura son heterogéneos debido a la diferencia existente entre las poblaciones estudiadas (postmenopausia, osteoporosis, ancianos o población general), las estrategias evaluadas (combinación o no con calcio y/o ejercicio), y las variables de desenlace analizadas (fuerza, movilidad, estabilidad, caídas, fracturas y/o DMO).

En relación a la fuerza, un metaanálisis realizado en mujeres postmenopáusicas<sup>75</sup> y un ensayo aleatorizado en ancianos institucionalizados<sup>63</sup>, sugieren que la suplementación con vitamina D y ejercicio incrementan la fuerza muscular. Sin embargo, en otros 4 estudios realizados en ancianos no se observó un incremento significativo de la fuerza sin ejercicio<sup>61,76,77</sup> o en combinación con ejercicio<sup>78</sup>. En cuanto a la movilidad, en 3 estudios realizados en ancianos recibiendo suplementos de vitamina D<sup>61</sup> en combinación con ejercicio<sup>63,78</sup>, se apreció un aumento significativo de la misma. Por el contrario, un metaanálisis sugiere que la suplementación con vitamina D podría incluso provocar un ligero descenso (aunque

significativo) de la movilidad en ancianos institucionalizados<sup>76</sup>. En lo que se refiere a la estabilidad, un estudio reciente sugiere que la suplementación con vitamina D mejora la estabilidad en mujeres postmenopáusicas<sup>79</sup>. Por su parte, un metaanálisis realizado en población general adulta, encontró una mejoría marginalmente significativa en la DMO en la población tratada con vitamina D en comparación a la no tratada<sup>80</sup>.

Uno de los fines de la suplementación con vitamina D es la reducción de las caídas, y en último término, de las fracturas. En este sentido 2 metaanálisis y 3 ensayos aleatorizados realizados en ancianos y mujeres postmenopáusicas sugieren que la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de caídas. No obstante, en población general este beneficio no estaría demostrado<sup>80,81</sup>. Curiosamente, aunque diversos metaanálisis previos habían encontrado correlación entre la suplementación con calcio y vitamina D y la reducción del riesgo de fractura<sup>82,83</sup>, estudios posteriores identificados en la presente revisión no corroborarían una reducción del riesgo estadísticamente significativa<sup>61,80,84</sup>.

El efecto de la suplementación con vitamina D depende de los valores basales de 25-hidroxivitamina D, habiéndose demostrado que, la suplementación provoca una mejor respuesta cuanto mayor es la deficiencia<sup>85</sup>. En este sentido, es importante señalar que en muchos estudios se evalúa el efecto de la suplementación de la vitamina D incluyendo personas que no presentan deficiencia de 25-hidroxivitamina D, y que, por lo tanto, no necesitarían ser suplementadas. Concretamente, en la revisión realizada para el presente documento, sólo el 8% de los estudios identificados tenían como criterio de inclusión niveles de 25-hidroxivitamina D menores de 20 o 30 ng/mL. De hecho, análisis combinados apoyan que los suplementos de vitamina D sólo previenen las fracturas y las caídas en las personas con deficiencia de 25-hidroxivitamina D<sup>80</sup>. Por lo tanto, en línea con lo argumentado por diversos autores<sup>13,86-88</sup>, consideramos que no se puede concluir que la suplementación con vitamina D no es efectiva en personas con hipovitaminosis, en términos de reducción de fracturas o de caídas.

#### Derivados de la vitamina D

Actualmente, para el tratamiento de la deficiencia de 25-hidroxivitamina D se dispone de diferentes metabolitos del SEVD comercializados en España: colecalciferol y calcifediol para patologías carenciales, además de calcitriol y alfacalcidol para poblaciones con patologías especiales, como enfermedad renal crónica, raquitismo/osteomalacia hipofosfatémica ligado al cromosoma X, hipofosfatémica autosómico y oncogénica entre otras.

Los metabolitos disponibles son diferentes, tanto en la vida media como en la potencia para aumentar los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D y la rapidez de acción. Así, el calcifediol tiene un tiempo de vida media más corto, es 3-6 veces más potente, y tiene mayor rapidez de acción que colecalciferol en el tratamiento del déficit de vitamina D<sup>89</sup>.

En general tanto colecalciferol como calcifediol son formas eficaces y seguras para la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D en todas las poblaciones. Sin embargo, en algunas situaciones específicas puede ser preferible un metabolito sobre el otro.

En pacientes con hepatopatía crónica, tratamiento con fármacos que compiten con la síntesis de 25-hidroxivitamina D o que presenten una deficiencia severa y precisen una reposición rápida puede ser preferible el tratamiento con calcifediol.

En pacientes con hiperparatiroidismo primario o en aquellos en los que no pueda monitorizarse los niveles de 25-hidroxivitamina D puede ser preferible la suplementación con colecalciferol<sup>90</sup>.

La dosis, la frecuencia y la duración de la suplementación/tratamiento son factores que se asocian de manera independiente con los niveles de 25-hidroxivitamina D<sup>91</sup>. La dosis y la frecuencia dependerán de la severidad del déficit, sus causas y la formulación del metabolito utilizado. En general, para la vitamina D se ha observado que diferentes regímenes de dosificación tienen resultados similares<sup>92</sup>. Por otra parte, diversos estudios en los que se compararon cohortes tratadas con distintas dosis sugieren que a medio plazo, las dosis moderadas tendrán un efecto similar al de las más altas<sup>54,57,62,93</sup>, incluso, dosis demasiado elevadas (megadosis) podrían incrementar el riesgo de caídas, fracturas, e incluso, disminuir la DMO<sup>94-96</sup>.

No obstante, es importante mencionar que determinados grupos de pacientes pueden requerir dosis más altas y/o administradas por vía parenteral como, por ejemplo, cuadros malabsortivos, obesidades mórbidas o intervenidas con cirugía bariátrica. Por todo ello, recomendamos calcular la dosis en cada caso, optando en general por dosis bajas, y aumentarla o cambiar el suplemento en el caso de observarse una respuesta inadecuada.

No existe una única pauta de suplementación en pacientes con déficit de 25-hidroxivitamina D. En la tabla 4 puede verse la pauta recomendada por el panel tanto para población general como para pacientes con osteoporosis u otras poblaciones de riesgo de déficit de 25-hidroxivitamina D, tanto si se opta por colecalciferol como por calcifediol.

#### Monitorización

Otro de los puntos clave es el seguimiento del paciente con deficiencia o insuficiencia de 25-hidroxivitamina D. Se estima que los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D se estabilizan a partir de los 2 o 3 meses de iniciar la suplementación<sup>56,61,62,78,97</sup>. En línea con la *Endocrine Society*<sup>55</sup> y la SEEN<sup>25</sup>, recomendamos monitorizar a los pacientes inicialmente cada 3-4 meses, y una vez alcanzadas las concentraciones adecuadas, cada 6-12 meses.

En un estudio de farmacocinética, la administración de una única dosis de 140 µg de calcifediol producía un pico inicial en la concentración plasmática de 25-hidroxivitamina D, que no se normalizaba hasta pasados 7 días. Sin embargo, esta misma dosis de colecalciferol conseguía incrementos progresivos de los niveles de 25-hidroxivitamina D, que no alcanzaban el pico máximo hasta pasados 3 meses<sup>98</sup>. Por este motivo en pacientes tratados con calcifediol no debe realizarse la determinación de 25-hidroxivitamina D hasta pasados al menos 7 días desde la última administración, mientras que con la suplementación con colecalciferol no importa el momento de la determinación.

#### Ingesta de calcio

Para que el tratamiento de la osteoporosis pueda ejercer un efecto preventivo en el riesgo de fractura, es recomendable asegurar una ingesta óptima diaria de calcio (aproximadamente entre 1 y 1,2 gramos) siendo preferible hacerlo mediante la alimentación siempre que sea posible<sup>25,59,82,99-102</sup>.

### 3.5. PREVENCIÓN DEL DÉFICIT DE 25-HIDROXIVITAMINA D Y MANTENIMIENTO

#### Recomendación

- En población general se recomienda una exposición solar óptima y nutrición adecuada, y en el caso de no ser suficiente debe suplementarse con 800 UI/día (20

µg/día) de colecalciferol (o 25.000 UI/mes; 625 µg/mes) [1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕].

- En pacientes con osteoporosis o población de riesgo de déficit de vitamina D, se recomienda la suplementación con colecalciferol a dosis de 1.000-2.000 UI/día (25-50 µg/día) o calcifediol a dosis de 8-12 µg/día (480-720 UI/día). En caso de preferir una pauta con menor frecuencia de administración, se recomienda la administración de 25.000-30.000 UI de colecalciferol/15 días (50.000-60.000 UI/mes) o 266 µg de calcifediol cada 3-4 semanas [1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕].

- Los pacientes obesos, con síndromes de malabsorción, cirugía bariátrica o tratados con fármacos que afectan al metabolismo de la vitamina D (ej. antiepilépticos, glucocorticoides, rifampicina o antirretrovirales) pueden requerir dosis 2-3 veces superiores a las habituales (3.000-6.000 UI/día de colecalciferol), siendo preferible la administración de calcifediol (hasta 12 µg/día o más) o, en casos de malabsorción severa, como en algunos casos de cirugía bariátrica "tipo bypass", ser necesaria la administración de vitamina D parenteral [1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕].

#### Evidencia

Como ya se ha mencionado anteriormente, y en base a los requerimientos de vitamina D en cada población, el panel recomienda una ingesta diaria (dieta y/o suplementos) de al menos 800 UI (20 µg/día) de vitamina D en población general adulta, y de 800-1.000 UI (20-25 µg/día) en mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años.

En los estudios realizados en ancianos y población institucionalizada en los que se observa una mejoría de la salud musculoesquelética con la suplementación de vitamina D (sola o en combinación con calcio y ejercicio), dicha mejoría se consigue con dosis superiores a 700 UI/día<sup>29</sup>, y en general entre 800 y 1.000 UI/día<sup>61,63,64,78</sup>.

En pacientes con osteoporosis, especialmente si reciben tratamientos antirresortivos potentes, es necesario asegurar un aporte adecuado de calcio y vitamina D. De esta manera se minimiza el riesgo de hipocalcemia, y se asegura una mejor respuesta terapéutica<sup>103,104</sup>.

Tal y como hemos discutido con anterioridad, la asociación entre la deficiencia de 25-hidroxivitamina D y la obesidad está bien establecida, si bien sus causas son aún motivo de estudio<sup>105</sup>. Aunque tradicionalmente se ha considerado la obesidad como un factor protector de fracturas por fragilidad y algunos estudios así lo sugieren<sup>106</sup>, otros cuestionan la relación causa-efecto<sup>107-109</sup>. Se estima que los individuos obesos requieren dosis superiores de vitamina D (de 2 a 3 veces mayores) que la población no obesa<sup>110</sup>. Así mismo, en casos de malabsorción severa, como en cirugía bariátrica "tipo bypass" puede ser necesaria la administración parenteral<sup>111</sup>.

Diversos medicamentos (como los agentes antiepilépticos, glucocorticoides, rifampicina o fármacos antirretrovirales) pueden interferir con la vitamina D y el metabolismo óseo por diversos mecanismos, como la modificación de la actividad de la 24-hidroxilasa<sup>112</sup>.

De la misma manera, en pacientes tratados con fármacos que pueden afectar al metabolismo de la vitamina D, se recomienda dosis superiores. Así por ejemplo, el uso mantenido de glucocorticoides induce la pérdida ósea al reducir la absorción intestinal de calcio e incrementar la excreción renal, sugiriéndose dosis mínimas de 1.800 UI/día para este tipo de pacientes<sup>113</sup>. De la misma manera que la terapia con glucocorticoides se asocia a pérdida ósea, las terapias antirretrovirales crónicas están relacionadas con un descenso de la DMO en personas infectadas por el VIH<sup>114</sup>. La

**Tabla 3. Pauta de suplementación recomendada con colecalciferol o calcifediol en pacientes con déficit de 25-hidroxivitamina D**

Población (niveles deseables de 25-hidroxivitamina D)	Niveles de 25-hidroxivitamina D	Tratamiento (cualquiera de las pautas sugeridas)
Población general (>25 ng/mL)	<10 ng/mL (deficiencia severa)	Calcifediol: 266 µg/semana (16.000 UI/semana*) durante 5 semanas. Colecalciferol: 50.000 UI/semana durante 4-6 semanas. Posteriormente seguir con la pauta de insuficiencia.
	10-25 ng/mL (insuficiencia)	Colecalciferol: 25.000 UI/mes u 800 UI/día. Calcifediol: 266 µg /mes (16.000 UI/mes*).
Osteoporosis y otras poblaciones de riesgo de déficit de vitamina D (>30 ng/mL)	<10 ng/mL (deficiencia severa)	Calcifediol 266 µg/semana (16.000 UI/semana*) durante 5 semanas. Colecalciferol: 50.000 UI/semana durante 6-8 semanas. Posteriormente seguir con la pauta de insuficiencia.
	10-30 ng/mL (insuficiencia)	Colecalciferol: 50.000 UI/mes o 1.000-2.000 UI/día. Calcifediol: 266 µg/3-4 semanas (16.000 UI/3-4 semanas*).

\*: equivalencia según ficha técnica. En realidad, no se puede establecer esta equivalencia siendo preferible usar µg para las dosis de calcifediol.

*European AIDS Clinical Society* recomienda la administración entre 800 y 2.000 UI/día en pacientes con VIH para alcanzar niveles de 25-hidroxivitamina D superiores a 20 ng/mL<sup>115</sup>. Así mismo, se ha observado que las terapias antiepilépticas están asociadas a un descenso de los niveles de 25-hidroxivitamina D<sup>49,116</sup>, que podría prevenirse, al menos en parte, con dosis altas de vitamina D (equivalentes a 2.000 UI/día)<sup>117</sup>.

La cirugía bariátrica también provoca una reducción en la DMO, el deterioro de la estructura ósea y un incremento de la reabsorción ósea, debido al proceso malabsortivo desencadenado por la cirugía, incrementando el riesgo de fractura por fragilidad<sup>118-120</sup>. Los pacientes con cirugía bariátrica que reciben colecalciferol antes de la cirugía (28.000 UI/semana durante 8 semanas) y tras la cirugía (16.000 UI/semana), junto con calcio y ejercicio, experimentan un deterioro de la salud ósea significativamente menor<sup>121</sup>. No obstante, son necesarios más estudios para determinar el efecto y las dosis necesarias en estos pacientes. En cualquier caso, algunas guías como la *American Association of Clinical Endocrinologists*, *The Obesity Society*, y la *American Society for Metabolic & Bariatric Surgery*, recomiendan desde hace varios años la suplementación con dosis altas de vitamina D (de 3.000 a 7.000 UI/día) en estos pacientes, y en algunos casos puede ser necesaria la administración por vía parenteral<sup>122,123</sup>. En estos casos se ha de solicitar como medicación extranjera al no estar disponible en nuestro país.

El calcifediol, por sus características farmacocinéticas, puede ser preferible en pacientes que presenten interferencia en la síntesis de 25-hidroxivitamina D (p.ej.

tratamiento con antiepilépticos), menor biodisponibilidad de la vitamina D3 (p. ej. obesidad) o problemas de malabsorción severa (p. ej. cirugía bariátrica)<sup>124</sup>.

#### 4. CONCLUSIONES

El presente documento recoge un conjunto de recomendaciones para la prevención y tratamiento de la deficiencia de 25-hidroxivitamina D elaboradas por un grupo multidisciplinar de expertos, basadas en la evidencia científica más reciente, y ratificadas por la SEIOMM.

Estas recomendaciones suponen una actualización de las realizadas en el documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D de la SEIOMM. Los niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D recomendados en la actualidad son ligeramente inferiores (25-50 ng/mL) a los recomendados en 2011 (30-75 ng/mL), mientras que los niveles de 25-hidroxivitamina D requeridos por diferentes poblaciones como pacientes con osteoporosis (30-50 ng/mL), serían, en general, similares a los recomendados previamente, incluyéndose a niños prematuros. Además, se profundiza en aspectos como, por ejemplo, la exposición solar, las poblaciones en las que es necesario suplementar con vitamina D o tratar, con qué dosis hacerlo, y la frecuencia de monitorización de los pacientes.

**Agradecimientos:** agradecemos la revisión y sugerencias realizadas por los socios de la SEIOMM.

**Tabla suplementaria 1. Términos de búsqueda: vitamina D y salud musculoesquelética**

<b>VITAMINA D</b>
Vitamin D [MeSH]
Vitamin D Deficiency [MeSH]
"hypovitaminosis D" [ti]
250HD [tiab]
"Vitamin D*" [tiab]
Cholecalciferol [MeSH]
Cholecalciferol [tiab]
Calcifediol [tiab]
Ergocalciferols [MeSH]
Ergocalciferol [tiab]
<b>PREGUNTA 1: ¿CUÁLES SON LOS VALORES ADECUADOS DE VITAMINA D?</b>
"Level" [tiab]
"Concentration" [tiab]
<b>PREGUNTA 2: ¿A QUÉ TIPO DE PACIENTE SE LE HA DE REALIZAR EL CRIBADO PARA DETECTAR UNA POSIBLE HIPOVITAMINOSIS?</b>
Diagnosis [MeSH]
"Diagnostic Screening Programs" [MeSH]
Screening [ti]
"Population-based screening" [tiab]
"Risk Factors" [MeSH]
"Risk factors" [ti]
<b>PREGUNTA 3: ¿CUÁLES SON LOS REQUERIMIENTOS DE VITAMINA D?</b>
"Diet, Food, and Nutrition" [MeSH]
"Nutritional requirement" [tiab]
<b>PREGUNTA 4: ¿CUÁLES SON LAS FUENTES DE VITAMINA D?</b>
Sunlight [MeSH]
"light exposure" [ti]
Daylight [ti]
"source" [ti]
"nutrition*" [ti]
"food" [ti]

**Tabla suplementaria 1. Términos de búsqueda: vitamina D y salud musculoesquelética (cont.)**

<b>PREGUNTA 5: ¿QUÉ PACIENTES PUEDEN BENEFICIARSE DE LA SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D? ¿CUÁLES ES EL TIPO DE VITAMINA RECOMENDADO, DOSIS Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO? ¿SOLA O CON CALCIO?</b>
Outcome Assessment (Health Care) [MeSH]
“Dose-Response Relationship, Drug” [MeSH]
Dose [ti]
“therapeutic use” [MeSH]
Effectiveness [ti]
Supplement [ti]
<b>PREGUNTA 6: ¿CUÁL ES LA FRECUENCIA DE MONITORIZACIÓN ADECUADA?</b>
“Drug Monitoring” [MeSH]
“monitoring” [ti]
“Continuity of Patient Care” [MeSH]
SALUD ÓSEA
“Bone Density” [MeSH]
“Osteoporosis” [MeSH]
“Osteoporosis” [ti]
Bone Demineralization, Pathologic [MeSH]
“Fracture, bone” [MeSH]
Fracture [ti]
“Accidental falls” [MeSH]
Falls [ti]
“Muscle Strength” [MeSH]
“Muscle Strength” [ti]
{OR #1-#10} AND {OR #11-#35} AND {OR #36-#45}

(“Vitamin D” [MeSH] OR “Vitamin D Deficiency” [MeSH] OR “hypovitaminosis D” [ti] OR “Vitamin D\*” [tiab] OR “250HD” [tiab] OR “Cholecalciferol” [MeSH] OR “Cholecalciferol” [tiab] OR “Calcifediol” [tiab] OR “Ergocalciferols” [MeSH] OR “Ergocalciferol” [tiab]) AND (“Level” [tiab] OR “Concentration” [tiab] OR “Diagnosis” [MeSH] OR “Diagnostic Screening Programs” [MeSH] OR “Screening” [ti] OR “Population-based screening” [tiab] OR “Risk Factors” [MeSH] OR “Risk factors” [ti] OR “Diet, Food, and Nutrition” [MeSH] OR “Nutritional requirement” [tiab] OR “Sunlight” [MeSH] OR “light exposure” [ti] OR “Daylight” [ti] OR “source” [ti] OR “nutrition\*” [ti] OR “food” [ti] OR “Outcome Assessment (Health Care)” [MeSH] OR “Dose-Response Relationship, Drug” [MeSH] OR “Dose” [ti] OR “therapeutic use” [MeSH] OR “Effectiveness” [ti] OR “supplement” [ti] OR “Drug Monitoring” [MeSH] OR “monitoring” [ti] OR “Continuity of Patient Care” [MeSH]) AND (“Bone Density” [MeSH] OR “Osteoporosis” [MeSH] OR “Osteoporosis” [ti] OR “Bone Demineralization, Pathologic” [MeSH] OR “Fracture, bone” [MeSH] OR “Fracture” [ti] OR “Accidental falls” [MeSH] OR “Falls” [ti] OR “Muscle Strength” [MeSH] OR “Muscle Strength” [ti]).

## Bibliografía

- Fraser WD, Milan AM. Vitamin D assays: Past and present debates, difficulties, and developments. *Calcif Tissue Int*. 2013;92:118-27.
- Navarro-Valverde C, Quesada Gómez JM. Vitamina D, determinante de la salud ósea y extra ósea; Importancia de su suplementación en la leche y derivados. *Nutr Hosp*. 2015;31:18-25.
- Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10:1082-93.
- Oleröd G, Hultén LM, Hammarsten O, Klingberg E. The variation in free 25-hydroxy vitamin D and vitamin D-binding protein with season and vitamin D status. *Endocr Connect*. 2017;6:111-20.
- van Driel M, van Leeuwen JPTM. Vitamin D endocrine system and osteoblasts. *Bonekey Rep*. 2014;3:1-8.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116:2062-72.
- Casado Burgos E. Funciones de la vitamina D: beneficios óseos y extraóseos. *Med Clin (Barc)*. 2016;17:7-11.
- Li J, Chen N, Wang D, Zhang J, Gong X. Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e12662.
- Franco AS, Freitas TQ, Bernardo WM, Pereira RMR. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e7024.
- Hu Z, Chen J, Sun X, Wang L, Wang A. Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e14970.
- Khaing W, Vallibhakara SAO, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, et al. Calcium and vitamin D supplementation for prevention of preeclampsia: A systematic review and network meta-analysis. *Nutrients*. 2017;9:1-23.
- Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:986-1004.
- Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiríksdóttir G, Gaksch M, Grübler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. Slominski AT, editor. *PLoS One*. 2017;12:e0180512.
- Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamina D y la piel. Una revisión para dermatólogos. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110:262-72.
- Arab A, Hadi A, Moosavian SP, Askari G, Nasirian M. The association between serum vitamin D, fertility and semen quality: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2019;71:101-9.
- Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2018;33:65-80.
- Pérez Castrillón JL, Casado E, Corral Guadino L, Gómez Alonso C, Peris P, Riancho JA. COVID-19 y vitamina D. Documento de posición y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos y Metab Miner*. 2020;12:155-9.
- Holick M. Vitamin D. Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Prim Metab bone Dis Disord Miner Metab*. 6a. 2006. p. 129-37.
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1033-44.
- Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España: ¿realidad o mito? *Rev Osteoporos y Metab Miner*. 2014;6:5-10.
- Gómez de Tejada Romero M, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jodar Gimeno E, Quesada Gómez J, Cancelo Hidalgo M, et al. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Min*. 2011;3:53-64.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español). PA Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Publicación Original: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.htm>.
- Girgis CM, Baldock PA, Downes M. Vitamin D, muscle and bone: Integrating effects in development, aging and injury. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;410:3-10.
- Erem S, Atfi A, Razaq MS. Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;193.
- Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2017;64:7-14.
- Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: A 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin*. 2013;29:305-13.
- Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. [monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2015. [Internet] Available from: <https://espogua.ser.es/>.
- Wu F, Wills K, Laslett LL, Oldenburg B, Seibel MJ, Jones G, et al. Cut-points for associations between vitamin D status and multiple musculoskeletal outcomes in middle-aged women. *Osteoporos Int*. 2017;28:505-15.
- Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in fall prevention. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr du Vieillessement*. 2017;5:E1-7.
- Lv Q-B, Gao X, Liu X, Shao Z-X, Xu Q-H, Tang L, et al. The serum 25-hydroxyvitamin D levels and hip fracture risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*. 2017;8:39849-58.
- Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One*. 2017;12:e0170791.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001;22:477-501.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3215-24.
- Altieri B, Cavalier E, Bhattoa HP, Pérez-López FR, López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, et al. Vitamin D testing: advantages and limits of the current assays. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74:231-47.
- El-Hajj Fuleihan G, 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.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) 2016, 'Dietary reference values for vitamin D: (Scientific Opinion)', *E F S A Journal*, bind 14, nr. 10, 4547. [Internet] Available from: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547>.
- Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2130-5.
- Bikle DD. Vitamin D: Newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level. *J Endocr Soc*. 2020;4:1-20.
- Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders; 2020; 21:89-116.
- Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM. Vitamin D status as an international issue: National surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012; 72:32-40.
- Parva NR, Tadepalli S, Singh P, Qian A, Joshi R, Kandala H, et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Associated Risk Factors in the US Population (2011-2012). *Cureus*. 2018;10.
- Valverde NC, Gómez QJ, Manuel J. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? La 25-hidroxicolecalciferol el marcador del estatus corporal de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Min*. 2014;6:5-10.
- Felipe Salech M, Rafael Jara L, Luis Michea A. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2012;23:19-29.

44. Vuksanovic M, Mihajlovic G, Beljic Zivkovic T, Gavrilovic A, Arsenovic B, Zvekcic Svorcan J, et al. Cross-talk between muscle and bone in postmenopausal women with hypovitaminosis D. *Climacteric*. Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group; 2017;20:31-6.
45. Gorter EA, Oostdijk W, Felius A, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D Deficiency in Pediatric Fracture Patients: Prevalence, Risk Factors, and Vitamin D Supplementation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8:445-51.
46. Santos A, Amaral TF, Guerra RS, Sousa AS, Álvares L, Moreira P, et al. Vitamin D status and associated factors among Portuguese older adults: Results from the Nutrition UP 65 cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017;22(7):e016123.
47. Chetcuti Zammit S, Ellul P, Girardin G, Valpiani D, Nielsen KR, Olsen J, et al. Vitamin D deficiency in a European inflammatory bowel disease inception cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30:1297-303.
48. Arias PM, Domeniconi EA, García M, Esquivel CM, Martínez Lascano F, Foscarini JM. Micronutrient Deficiencies After Roux-en-Y Gastric Bypass: Long-Term Results. *Obes Surg*. 2020 Jan;30(1):169-173.
49. Teagarden DL, Meador KJ, Loring DW. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2014;108:1352-6.
50. Houston DK, Toozé JA, Neiberg RH, Hausman DB, Johnson MA, Cauley JA, et al. 25-hydroxyvitamin D status and change in physical performance and strength in older adults. *Am J Epidemiol*. 2012;176:1025-34.
51. Feng Y, Cheng G, Wang H, Chen B. The associations between serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of total fracture and hip fracture. *Osteoporos Int*. 2017;28:1641-52.
52. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1146-52.
53. Vieth R, Holick MF. The IOM-Endocrine Society Controversy on Recommended Vitamin D Targets. *Vitam D*. 2018. p. 1091-107.
54. Anderson-Berry A, Thoene M, Wagner J, Lyden E, Jones G, Kaufmann M, et al. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population. van Wouwe JP, editor. *PLoS One*. 2017; 12:e0185950.
55. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:1911-30.
56. Brett NR, Gharibeh N, Weiler HA. Effect of Vitamin D Supplementation, Food Fortification, or Bolus Injection on Vitamin D Status in Children Aged 2-18 Years: A Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2018; 9:454-64.
57. Brett NR, Parks CA, Lavery P, Agellon S, Vanstone CA, Kaufmann M, et al. Vitamin D status and functional health outcomes in children aged 2-8 y: a 6-month vitamin D randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;107:355-64.
58. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:53-8.
59. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25:2359-81.
60. Grimnes G, Emaus N, Cashman KD, Jorde R. The effect of high-dose vitamin D supplementation on muscular function and quality of life in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87:20-8.
61. Mak JC, Mason RS, Klein L, Cameron ID. An initial loading-dose vitamin D versus placebo after hip fracture surgery: randomized trial. *BMC Musculoskelet Disord*. *BMC Musculoskeletal Disorders*; 2016;17:336.
62. Hin H, Tomson J, Newman C, Kurien R, Lay M, Cox J, et al. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care. *Osteoporos Int*. 2017;28: 841-51.
63. Aoki K, Sakuma M, Endo N. The impact of exercise and vitamin D supplementation on physical function in community-dwelling elderly individuals: A randomized trial. *J Orthop Sci*. 2018;23: 682-7.
64. Imaoka M, Higuchi Y, Todo E, Kitagawa T, Ueda T. Low-frequency Exercise and Vitamin D Supplementation Reduce Falls Among Institutionalized Frail Elderly. *Int J Gerontol*. 2016;10:202-6.
65. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, RedBEDCA. Base de Datos Española de Composición de Alimentos (BEDCA). 2019. [Internet] Available from: <https://www.bedca.net/>.
66. Valero Zanuy MÁ, Hawkins Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2007;16:63-70.
67. Miyauchi M, Hirai C, Nakajima H. The Solar Exposure Time Required for Vitamin D3 Synthesis in the Human Body Estimated by Numerical Simulation and Observation in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013;59:257-63.
68. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D. *Dermatoendocrinol*. 2013;5:51-108.
69. Jager N, Schöpe J, Wagenpfeil S, Bociunek P, Saterius R, Vogt T, et al. The Impact of UV-dose, Body Surface Area Exposed and Other Factors on Cutaneous Vitamin D Synthesis Measured as Serum 25(OH)D Concentration: Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res*. 2018;38:1165-71.
70. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Harkerwal A, Daly RM, Sanders KM, et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust*. 2012;196:686-7.
71. American Academy of Dermatology. Position Statement on VITAMIN D. 2009. 2010. p. 4. [Internet] Available from: <https://serveraad.org/Forms/Policies/Uploads/PS/PS-Vitamin%20D.pdf>
72. Pierret L, Suppa M, Gandini S, del Marmol V, Gutermuth J. Overview on vitamin D and sunbed use. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:28-33.
73. Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER). Opinion on biological effects of ultraviolet radiation relevant to health with particular reference to sunbeds for cosmetic purposes. Luxembourg: European Commission; 2016 Nov 17 [Internet] Available from: [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/scheer/docs/scheer\\_o\\_003.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/scheer/docs/scheer_o_003.pdf).
74. Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol*. 2019;181:916-31.
75. Antoniák AE, Greig CA. The effect of combined resistance exercise training and vitamin D3 supplementation on musculoskeletal health and function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7: e014619.
76. 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.
77. Englund DA, Kirn DR, Koochek A, Zhu H, Travison TG, Reid KF, et al. Nutritional Supplementation With Physical Activity Improves Muscle Composition in Mobility-Limited Older Adults, The VIVE2 Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journals Gerontol Ser A*. 2018;73:95-101.
78. Stemmle J, Marzel A, Chocano-Bedoya PO, Orav EJ, Dawson-Hughes B, Freystaetter G, et al. Effect of 800 IU Versus 2000 IU Vitamin D3 With or Without a Simple Home Exercise Program on Functional Recovery After Hip Fracture: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20: 530-536.e1.
79. 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. *Menopause*. 2016;23:267-74.
80. 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.
81. Khaw K-T, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Camargo CA, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:438-47.
82. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27:367-76.
83. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:657-66.

84. Zhao J-G, Zeng X-T, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults. *JAMA*. 2017;318:2466.
85. Brenner H, Jansen L, Saum K-U, Holleczek B, Schöttker B. Vitamin D Supplementation Trials Aimed at Reducing Mortality Have Much Higher Power When Focusing on People with Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations. *J Nutr*. 2017;147:1325-33.
86. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:1784-6.
87. Bolland MJ, Avenell A, Grey 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;18:103.
88. 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;18:101.
89. Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2016;164:205-208.
90. Vélayoudom-Céphise FL, Wémeau JL. Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76:153-62.
91. Chao Y-S, Brunel L, Faris P, Veugelers P. The Importance of Dose, Frequency and Duration of Vitamin D Supplementation for Plasma 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients*. 2013;5:4067-78.
92. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of Daily, Weekly, and Monthly Vitamin D3 in Ethanol Dosing Protocols for Two Months in Elderly Hip Fracture Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3430-5.
93. Gallo S, Hazell T, Vanstone CA, Agellon S, Jones G, L'Abbé M, et al. Vitamin D supplementation in breastfed infants from Montréal, Canada: 25-hydroxyvitamin D and bone health effects from a follow-up study at 3 years of age. *Osteoporos Int*. 2016;27:2459-66.
94. 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*. 2007;46:1852-7.
95. 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. *JAMA*. 2010;303:1815.
96. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA, Hanley DA, Boyd SK. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength. *JAMA*. 2019;322:736.
97. Pop LC, Sukumar D, Schneider SH, Schlussek Y, Stahl T, Gordon C, et al. Three doses of vitamin D, bone mineral density, and geometry in older women during modest weight control in a 1-year randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2017;28:377-88.
98. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D3 and calcifediol. *Bone*. 2014;59:14-9.
99. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults. *JAMA*. 2018;319:1592.
100. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30:33-44.
101. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1521-37.
102. Sociedad Española de Reumatología. Recomendaciones SER sobre Osteoporosis. 2019. [Internet] Available from: [https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones\\_OP\\_DEF.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones_OP_DEF.pdf).
103. Nakamura Y, Suzuki T, Kamimura M, Murakami K, Ikegami S, Uchiyama S, et al. Vitamin D and calcium are required at the time of denosumab administration during osteoporosis treatment. *Bone Res*. 2017;5.
104. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2012;51:54-8.
105. Vanlint S. Vitamin D and Obesity. *Nutrients*. 2013;5:949-56.
106. Vimalawaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS Med*. 2013;10.
107. Migliaccio S, Greco, Fornari, Donini, Lenzi. Is obesity in women protective against osteoporosis? *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2011;273.
108. Zhao L-J, Liu Y-J, Liu P-Y, Hamilton J, Recker RR, Deng H-W. Relationship of Obesity with Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1640-6.
109. Palermo A, Tuccinardi D, Defeudis G, Watanabe M, D'Onofrio L, Lauria Pantano A, et al. BMI and BMD: The Potential Interplay between Obesity and Bone Fragility. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13:544.
110. Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One*. 2014;5;9(11):e1112659.
111. Hultin H, Stevens K, Sundbom M. Cholecalciferol Injections Are Effective in Hypovitaminosis D After Duodenal Switch: a Randomized Controlled Study. *Obes Surg. Obesity Surgery*; 2018;28:3007-11.
112. Gröber U, Holick MF, Kisters K. Vitamin D and drugs. *Med Monatsschr Pharm*. 2011;34:377-87.
113. Davidson ZE, Walker KZ, Truby H. Do Glucocorticosteroids Alter Vitamin D Status? A Systematic Review with Meta-Analyses of Observational Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:738-44.
114. Walker Harris V, Brown TT. Bone Loss in the HIV-Infected Patient: Evidence, Clinical Implications, and Treatment Strategies. *J Infect Dis*. 2012;205:S391-8.
115. Behrens G, Pozniak A, Puoti M, Miro JM. EACS Guidelines v.9.1. *Eur AIDS Clin Soc*. 2018;104. [Internet] Available from: [https://www.eacsociety.org/files/2018\\_guidelines-9.1-english.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf).
116. Yildiz EP, Poyrazoglu Ş, Bektas G, Kardelen AD, Aydinli N. Potential risk factors for vitamin D levels in medium- and long-term use of antiepileptic drugs in childhood. *Acta Neurol Belg*. 2017;117(2):447-453.
117. Viraraghavan VR, Seth A, Aneja S, Singh R, Dhanwal D. Effect of high dose vitamin D supplementation on vitamin D nutrition status of pre-pubertal children on anti-epileptic drugs - A randomized controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;29:36-40.
118. Fashandi AZ, Mehaffey JH, Hawkins RB, Schirmer B, Hallowell PT. Bariatric surgery increases risk of bone fracture. *Surg Endosc*. 2018;32:2650-5.
119. Khalid SI, Omotosho PA, Spagnoli A, Torquati A. Association of Bariatric Surgery With Risk of Fracture in Patients With Severe Obesity. *JAMA Netw open*. 2020;3:e207419.
120. Zhang Q, Dong J, Zhou D, Liu F. Comparative risk of fracture for bariatric procedures in patients with obesity: A systematic review and Bayesian network meta-analysis: Bariatric procedures and fracture risk. *Int J Surg*. 2020;75:13-23.
121. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, Zenedeli A, Pirkner T, Geiger C, et al. The Impact of Vitamin D, Calcium, Protein Supplementation, and Physical Exercise on Bone Metabolism after Bariatric Surgery: The BABS Study. *J Bone Miner Res*. 2016;31:672-82.
122. Chakhtoura MT, Nakhoul N, Akl EA, Mantzoros CS, El Hajj Fuleihan GA. Guidelines on vitamin D replacement in bariatric surgery: Identification and systematic appraisal. *Metabolism*. 2016;65:586-97.
123. Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:727-41.
124. Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, Nuti R, Reginster JY, Ringe JD, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Endocrine*. 2015;50(1):12-26.

# Metástasis maxilar por tumor miofibroblástico pulmonar detectada en estudio [18F]FDG PET/TC

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000200008>

León-Asuero-Moreno I<sup>1</sup>, García-Gómez FJ<sup>1</sup>, Borrego-Luque A<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

<sup>2</sup> Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

Fecha de recepción: 10/03/2021 - Fecha de aceptación: 10/04/2021

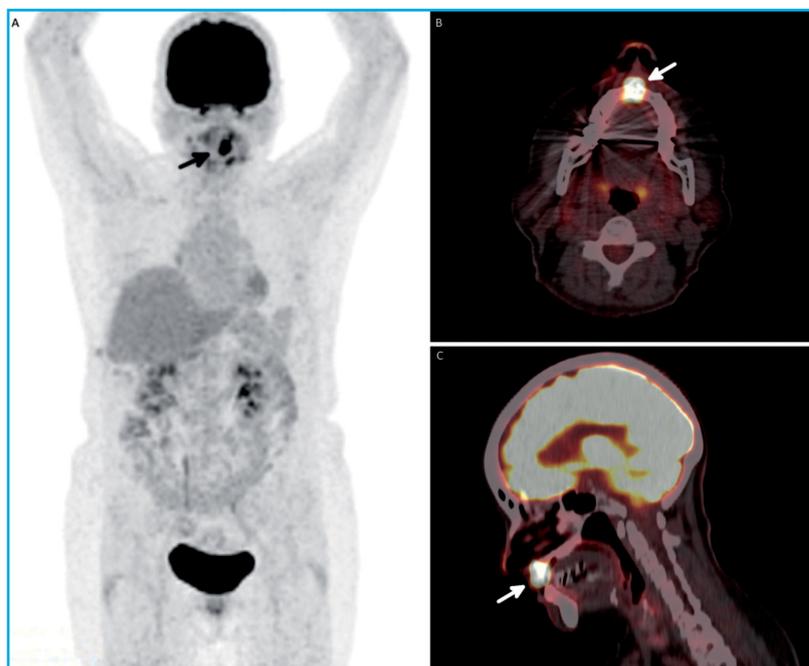
Presentamos el caso de una mujer de 62 años con antecedente de una variante fibrohistiocítica de un tumor miofibroblástico inflamatorio pulmonar tratado mediante lobectomía del lóbulo inferior derecho y linfadenectomía del área intrapulmonar y ligamento pulmonar; y antecedente de extracción de la pieza dentaria 11 por una fístula vestibular tórpida.

En un estudio [18F]FDG PET/TC de control se observó una lesión hipermetabólica solitaria y sugestiva de malignidad en el área gingival del maxilar superior (Figura 1 A-C) y reconstrucción 3D (Figura 2).

Ante la sospecha de malignidad, se realizó una maxilectomía parcial de las piezas dentarias 13-23 con colocación de una prótesis obturadora. El análisis anatomopatológico confirmó la etiología metastásica al observar áreas hipercelulares con patrón fasciculado y áreas sarcomatoides más amplias. El análisis inmunohistoquímico mostró una fuerte expresión de ALK, mayor expresión de FLI1 y menor expresión de CD10 y TLE1. En la actualidad la paciente continúa asintomática.

El tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI), también denominado como pseudotumor inflamatorio, xantoma, granuloma de células plasmáticas, pseudosarcoma, hematoma linfoide, hamartoma mixoide y proliferación miofibrohistiocítica inflamatoria<sup>1,2</sup>, es una neoplasia infrecuente de estirpe mesenquimal a expensas de la proliferación de miofibroblastos y un evidente infiltrado inflamatorio compuesto por células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos<sup>1-4</sup>. Clásicamente se ha considerado como un tumor benigno, pero en la actualidad se considera como una neoplasia de malig-

Figura 1. Estudio [18F]FDG PET/TC en el que se observa una lesión hipermetabólica solitaria en el área gingival del maxilar superior (SUV<sub>máx</sub> 27), que se corresponde en la imagen morfológica con una lesión exofítica localizada sobre la exodoncia de la pieza dentaria 11 en el MIP (proyección de intensidad máxima) (Figura 1A, flecha), corte axial (Figura 1B, flecha) y corte sagital (Figura 1C, flecha)



nidad intermedia, ya que presenta tendencia a la agresividad local, recurrencias locales y, en raras ocasiones, pueden desencadenar metástasis a distancia<sup>1-4</sup>. Actualmente la etiología es desconocida, aunque se propone como posibles causas la inflamación, la autoinmunidad y las infecciones previas<sup>1-4</sup>. El TMI se puede encontrar en una gran variedad de localizaciones, siendo la más frecuente la localización pulmonar; seguida de la abdominal, cutánea, tejidos blandos, genitales y mediastino<sup>2</sup>. Es típico de la edad pediátrica y adultos jóvenes<sup>2</sup>.



Correspondencia: Ignacio León-Asuero Moreno (ileonmor@gmail.com)

**Figura 2. Reconstrucción 3D de estudio [18F]FDG PET/TC que identificó una lesión hipermetabólica sobre una lesión exofítica localizada sobre la exodoncia de la pieza dentaria 11 (flecha)**



Normalmente el TMI se presenta de manera asintomática, detectándose como hallazgo incidental en una prueba radiológica, aunque en ocasiones puede producir síntomas secundarios a efecto masa y síntomas inespecíficos como pérdida de peso, anemia o fiebre secundarios a la producción de citoquinas (principalmente la IL-1)<sup>3</sup>. Es necesario realizar un diagnóstico di-

ferencial frente a otras entidades no neoplásicas tales como proceso reparativo, autoinmune o postinfección<sup>2,4</sup>.

El estudio [18F]FDG PET/TC es una prueba diagnóstica muy útil en la evaluación del paciente oncológico. [18F]FDG es un análogo de la glucosa que se acumula en las células del organismo en proporción a la utilización de glucosa. Es característico el acúmulo de la [18F]FDG en la mayoría de las células tumores mediante la sobreexpresión del transportador GLUT-1, aunque los procesos inflamatorios activos también pueden presentar un aumento fisiológico de la [18F]FDG en los granulocitos y células mononucleares. El TMI puede mostrar una captación heterogénea de la [18F]FDG que puede ser explicada por la variabilidad de la celularidad, la *ratio* de proliferación celular y la atipia nuclear de las células tumorales, así como la composición, proporción y activación de las células inflamatorias<sup>1,3,4</sup>. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica completa, siendo curativo en el 90% de los casos. Se ha demostrado que el tratamiento antiinflamatorio esteroides o no

esteroideo previo puede ser útil para reducir el tamaño del tumor, en recurrencias locales o en los tumores irresecables<sup>1-4</sup>.

En conclusión, presentamos la detección mediante un estudio [18F]FDG PET/TC de una metástasis en la región de la cabeza y el cuello por un tumor que raramente presenta afectación metastásica a distancia.

►► **Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Ma C, Lu J, Chen G, Wang W, Su F, Su X. Inflammatory myofibroblastic tumor mimicking lymphoma on 18F-FDG PET/CT. Report of a case and review of the literature. *Hell J Nucl Med.* 2018;21(1):77-80.
2. Alshammari HK, Alzamami HF, Ashoor M, Almarzouq WF, Kussaibi H. A Rare presentation of inflammatory myofibroblastic tumor in the nasolabial fold. *Case Rep Otolaryngol.* 2019; 2019:3257697.
3. Díaz Silván A, Allende Riera A, Cabello García D, Vilahomat Hernández O, Martínez Gimeno E. Inflammatory myofibroblastic tumor 18F-FDG PET/CT findings. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2019; 2019;38(3):190-1.
4. Dong A, Wang Y, Dong H, Gong J, Cheng C, Zuo C, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: FDG PET/CT findings with pathologic correlation. *Clin Nucl Med.* 2014;39(2):113-21.

# Enfoque multidisciplinar del diagnóstico por imagen en la melorreostosis

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000200009>

**Moreno-Ballesteros A, García-Gómez FJ, Calvo-Morón MC**

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

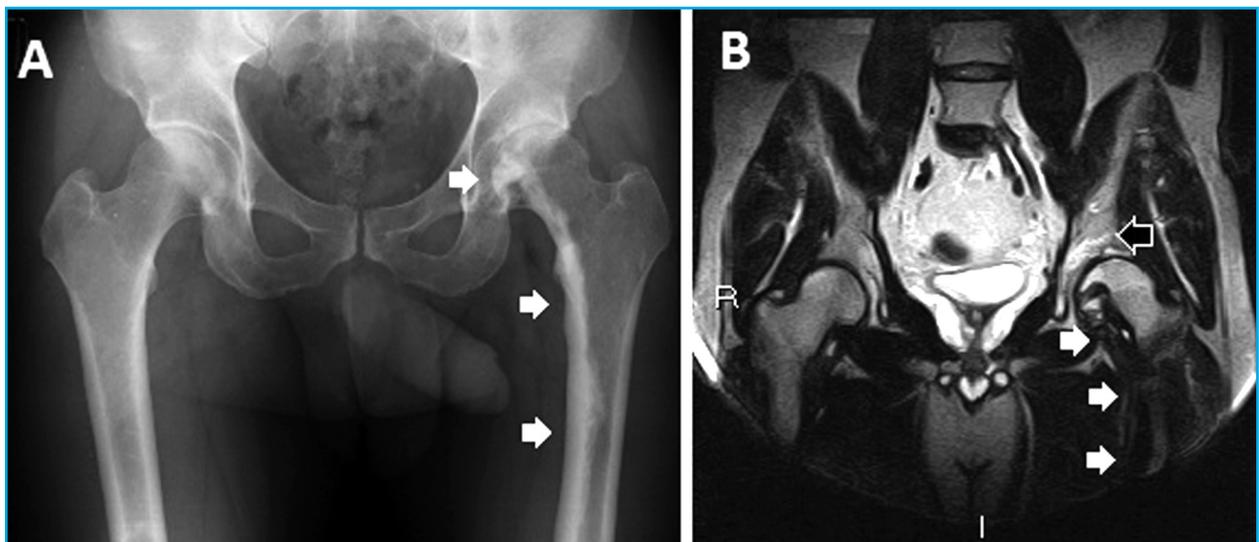
Fecha de recepción: 18/03/2021 - Fecha de aceptación: 18/04/2021

Presentamos un varón de 44 años con antecedentes de politraumatismo en la infancia y traumatismo de cadera izquierda ocho meses antes de la consulta, que consultó por dolor de corta evolución (5 días) en cadera izquierda, presentando en la exploración física una limitación en el rango de movimiento en los grados extremos de la cadera izquierda, sin signos de infección local ni alteraciones analíticas. La radiografía de caderas (Figura 1A) mostró una hiperostosis perióstica a lo largo de la cortical interna del fémur izquierdo (flechas blancas), dando lugar a una imagen característica de "cera fundida goteando por el lateral de una vela". En la resonancia magnética (Figura 1B) dicho engrosamiento cortical aparecía como hipointenso en todas las secuencias de imágenes (flechas blancas), además de evidenciar edema óseo de la cabeza del fémur relacionado con una artropatía osteodegenerativa (flecha negra). Se solicitó estudio gammagráfico óseo.

Las fases precoces del estudio gammagráfico óseo con 28 mCi (1036 MBq) de Tc99m-MDP (Figura 2) mostraron un aumento de la vascularización en la cadera izquierda (flechas negras). La imagen tardía de cuerpo completo resaltó la captación focal del radiotrazador en la región superior de la articulación femoroacetabular (flecha negra), correspondiéndose en las imágenes de fusión SPECT/TC con una zona de esclerosis y enfermedad degenerativa articular. Además, se identificó otro depósito de menor intensidad en la diáfisis femoral izquierda (flechas blancas), en relación con el engrosamiento radiológico del borde interno de la cortical visualizado en las imágenes fusionadas.

La melorreostosis es una displasia ósea benigna que afecta predominantemente el esqueleto apendicular y a los tejidos blandos adyacentes<sup>1</sup>. La distribución ósea suele ser asimétrica<sup>2</sup> y puede ser monostótica o poliostótica.

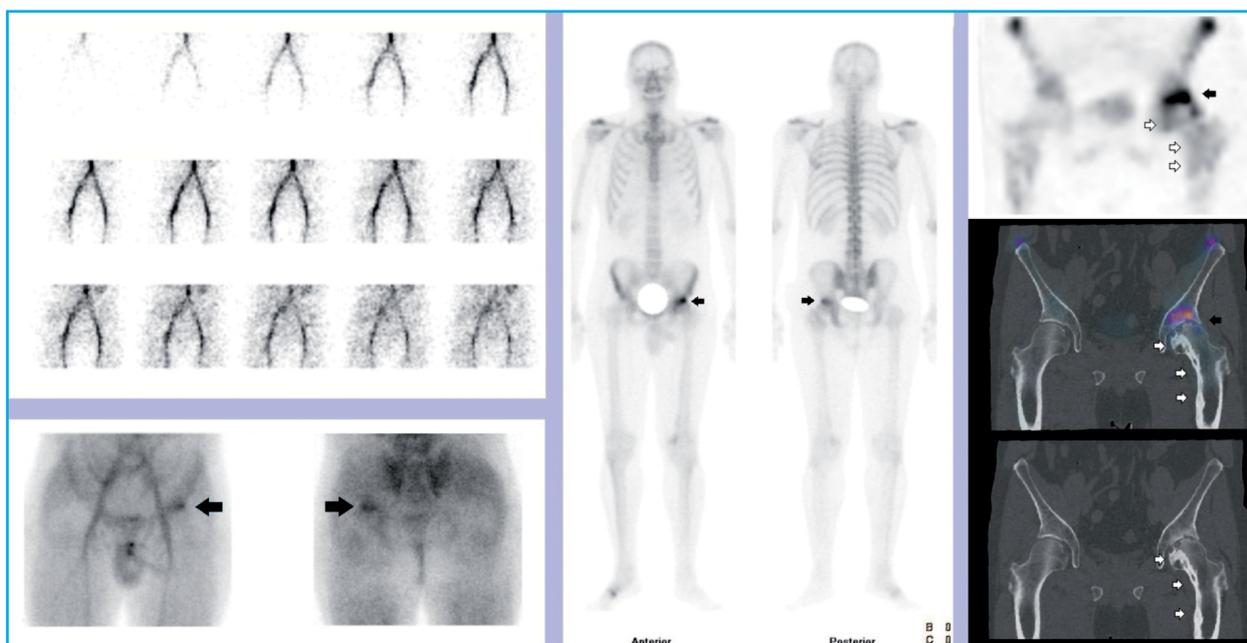
**Figura 1. Radiografía AP simple de caderas (A) y RMN plano coronal secuencia T2 STIR (B)**



Está causada por una anomalía del desarrollo embrionario con distribución esclerotomal<sup>3</sup>. No existe un tratamiento estándar, por lo que debe planificarse individualmente. Se ha descrito la eficacia de los bifosfonatos sobre el dolor<sup>4,5</sup>, pero en algunos casos la cirugía correctiva de las deformidades óseas y las secuelas osteodegenerativas puede ser necesaria. El diagnóstico a

menudo se realiza mediante radiografía convencional, mediante la identificación de hiperostosis cortical con imagen en "cera de vela"<sup>6,7</sup>. Dado que los análisis de laboratorio son normales, el patrón de gammagrafía ósea es crucial para el diagnóstico diferencial de otras enfermedades infiltrativas y otros síndromes osteodisplásicos<sup>8,9</sup>.

Figura 2. Gammagrafía ósea con <sup>99m</sup>Tc-MDP en tres fases de caderas, rastreo de cuerpo completo y SPECT/TC de caderas



►► **Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Ashish G, Shashikant J, Ajay P, Subhash D. Melorheostosis of the foot: A case report of a rare entity with a review of multimodality imaging emphasizing the importance of conventional radiography in diagnosis. *J Orthop Case Rep.* 2016;6:79-81.
2. Sonoda LI, Halim MY, Balan KK. Detection of extensive melorheostosis on bone scintigram performed for suspected metastases. *Clin Nucl Med.* 2011;36:240-1.
3. Murray RO, McCredie J. Melorheostosis and the sclerotomes: a radiological correlation. *Skeletal Radiol.* 1979;4:57-71.
4. Ben Hamida KS, Ksontini I, Rahali H, Mourali S, Fejraoui N, Bouhaouala H, et al. Révélation atypique d'une melorheostose améliorée par du pamidronate. *La Tunisie Médicale.* 2009;87:204-6.
5. Donath J, Poor G, Kiss C, Fornet B, Genant H. Atypical form of active melorheostosis and its treatment with bisphosphonate. *Skeletal Radiol.* 2002; 1:709-13.
6. Campbell CJ, Papademetriou T, Bonfiglio M. Melorheostosis: a report of the clinical, roentgenographic, and pathological findings in fourteen cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1968;50:1281-304.
7. Slimani S, Nezzar A, Makhoulfi H. Successful treatment of pain in melorheostosis with zoledronate, with improvement on bone scintigraphy. *BMJ Case Rep.* 2013 Jun 21;2013:bcr2013009820.
8. Janousek J, Preston DF, Martin NL, Robinson RG. Bone scan in melorheostosis. *J Nucl Med.* 1976.12:1106-8.
9. Elsheikh AA, Pinto RS, Mistry A, Frostick SP. A unique case of melorheostosis presenting with two radiologically distinct lesions in the shoulder. *Case Reports in Orthopedics.* 2017;2017: 9307259.

# Referente al documento de posición de la SEIOMM sobre COVID-19 y vitamina D

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000200010>

Señor Director:

Hemos leído con interés el documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) sobre COVID-19 y vitamina D, publicado recientemente en su revista<sup>1</sup>. Este documento contribuye a clarificar el papel de la vitamina D en esta enfermedad infecciosa. Nos ha llamado la atención una de las conclusiones del documento, en el apartado final sobre relación riesgo/beneficio de la administración de vitamina D. En este apartado se afirma que “se considera que la administración de 10.000 UI/día de colecalciferol ó 4.000 UI/día de calcifediol es segura”. Esta aseveración se referencia bibliográficamente con una revisión sobre el balance beneficio-riesgo de la vitamina D de Bischoff-Ferrari *et al.*<sup>2</sup> En este trabajo se hace una evaluación de la efectividad y seguridad de varios ensayos clínicos en los que se empleó colecalciferol (vitamina D3) [mayoritariamente] o ergocalciferol (vitamina D2). En ningún caso la revisión recoge datos clínicos generados a partir de la suplementación con calcifediol, por lo que incluir calcifediol en la frase nos parece que puede generar cierta confusión.

En realidad, la tesis de los autores de este artículo citado es que, en base a la evidencia científica disponible en la fecha de la publicación, se podría concluir que 10.000 UI de colecalciferol/día puede ser el límite máximo de seguridad para la suplementación con vitamina D (incluso se comenta que no hay evidencia robusta de que dosis incluso superiores produzcan hipercalcemia grave y/o calcificaciones vasculares) y que dosis de hasta 4.000 UI de colecalciferol/día son seguras, sin mencionarse nada al respecto de calcifediol como forma alternativa de suplementación con vitamina D. Nos gustaría poner de manifiesto que estamos de acuerdo con las conclusiones de Bischoff-Ferrari *et al.*<sup>2</sup> y que, por lo tanto, consideramos que la afirmación que se hace en el documento de SEIOMM sobre vitamina D y COVID-19 en cuanto a la seguridad de la vitamina D debería referirse solamente a colecalciferol.

**López-Medrano F, Costa-Segovia R, Díaz-Pedroche C**

*Servicio de Medicina Interna. Instituto de Investigación i+12.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España).  
Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad  
Complutense de Madrid (España)*

## Bibliografía

1. Pérez Castrillón JL, Casado E, Corral Gudino L, Gómez Alonso C, Peris P, Riancho JA. COVID-19 y vitamina D. Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2020;12(4):155-9.
2. 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.

## RÉPLICA DE LOS AUTORES

Hemos leído con interés la carta de Lopez-Medrano y cols. en relación al Documento de Posición de COVID y vitamina D de la SEIOMM. Tienen razón cuando indican que el artículo de Bischoff-Ferrari y cols.<sup>1</sup> hace una evaluación de la efectividad y seguridad de varios ensayos clínicos en los que se empleó colecalciferol (vitamina D3) [mayoritariamente] o ergocalciferol (vitamina D2) siendo la dosis de 10.000 UI diarias el límite máximo de seguridad para la suplementación con vitamina D. La dosis máxima de 25-hidroxivitamina D que se ha indicado viene determinada por la diferencia de potencia entre ambos suplementos, 2 a 4 veces más potente calcifediol<sup>2</sup> y la equivalencia referida recientemente por Rizoli<sup>3</sup>, 10 microgramos de calcifediol (600 UI)/día equivaldría a 1.200 UI de colecalciferol. El documento presentado no es una revisión sistemática y tiene un número de citas limitado, por lo que se ha preferido utilizar una cita genérica.

**Pérez-Castrillón JL**

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega.  
Valladolid (España)*

## Bibliografía

1. 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.
2. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than colecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int.* 2018;29(8):1697-711.
3. Rizoli R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? *Aging Clin Exp Res.* 2021;33:19-24.

