

La epidemia del déficit de vitamina D y los estilos de la práctica clínica

Vitamin D Deficiency Epidemic and Clinical Practice Styles

Meses atrás un paciente bajo mi atención, que padece una miocardiopatía dilatada idiopática de larga evolución y limitaciones funcionales en la vida cotidiana, consultó a un clínico de renombre buscando una opinión diferente. Retornó muy contento de esa evaluación: se detectaron niveles bajos de vitamina D en sangre, lo que a juicio del profesional podía ser la explicación de su problema. Agregó algún comentario sobre la falta de conciencia de los cardiólogos sobre la importancia del tema, con alguna dificultad para establecer si provenía del colega o había sido suplementado por el paciente defraudado por mi impericia. Quizá había cometido un grave error, me dije, al nunca haber dosado la vitamina D en sangre. Lo estimulé a tomar los suplementos indicados por el colega, y luego de varios meses de reiterados estudios metabólicos los niveles se habían normalizado, sin cambios funcionales en su insuficiencia cardíaca ni ningún otro beneficio visible. Quizá mi error original no había sido tan grave.

Antes de verme sorprendido nuevamente, preferí analizar a los fines de esta carta cuál es la información disponible sobre la evaluación de los niveles de vitamina D y de los tratamientos orientados a su elevación en pacientes con enfermedad cardiovascular o para su prevención. Paralelamente trataré de discutir algunas de las modalidades o estilos para practicar la medicina asistencial.

La medición de los niveles de calcio y vitamina D ha crecido notablemente no sólo por el intento de la prevención de la osteoporosis sino por la vinculación creciente entre la hipovitaminosis D con otros cuadros patológicos.

Cabe recordar que aun en mujeres posmenopáusicas estamos lejos de conocer la utilidad del suplemento de vitamina D y calcio, salvo en circunstancias muy especiales. El estudio de más grandes dimensiones que evaluó el suplemento de Calcio y Vitamina D en la posmenopausia fue el WHI, que incluyó 36.282 mujeres de entre 50 y 79 años de edad y no demostró un beneficio clínico significativo. Sólo se logró un aumento de la densidad ósea, sin reducción de las fracturas de cadera y con un aumento significativo de los cálculos renales. (1) Esta falta de efecto se observó también en mujeres con bajos niveles de vitamina D y calcio en sangre. Pero dejemos esa discusión para orientarnos a la voluminosa información disponible sobre la relación entre vitamina D y riesgo cardiovascular y tratar de aproximarnos a una conducta racional actual.

Adelantando el escenario, tenemos bases fisiopatológicas para explicar la asociación entre bajos niveles de vitamina D y el desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular, y estudios epidemiológicos que muestran una asociación con mayor mortalidad cardiovascular y global. (2) Carecemos de ensayos de grandes dimensiones sobre el rol del suplemento de vitamina D y los análisis hasta ahora son contradictorios. El lector reconocerá en esta situación alguna similitud con el tema de los antioxidantes y la saga de la homocisteína una década atrás, previa a los grandes ensayos que evaluaron prospectivamente la utilidad del ácido fólico y los suplementos vitamínicos. Los resultados no podrían haber sido peores. Un metaanálisis que abarcó 68 ensayos en 232.606 participantes concluyó que en los estudios de grandes dimensiones el uso de antioxidantes **incrementó la mortalidad**: beta caroteno (vitamina B) con un riesgo relativo (RR) de 1,07 (IC 95% 1,02-1,11), vitamina A, RR 1,16 (IC 85% 1,1-1,24) y vitamina E RR 1,04 (IC 95% 1,01-1,07). (3) Con suplementos de selenio o vitamina C no se observó beneficio pero tampoco perjuicio.

¿Será este el escenario final de la vitamina D o estamos frente a una panacea que previene diabetes, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular y cáncer? Lo sabremos a través de los ensayos controlados en curso en algunos años, por lo que la pregunta más importante es qué hacemos mientras tanto.

Repasaremos la información en forma resumida, para luego discutir los mecanismos de pensamiento y los estilos de acción de la comunidad médica frente a la incertidumbre.

VITAMINA D Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La vitamina D tiene un rol importante en el metabolismo del calcio, y del fósforo y en la síntesis ósea, y su déficit se asocia a trastornos como el raquitismo en la infancia y la osteomalacia en adultos. Sin embargo, su accionar fisiológico es mucho más complejo.

Fuentes de vitamina D y efectos fisiológicos

Más del 90% de la vitamina D circulante es sintetizada a nivel cutáneo a través de la exposición a los rayos ultravioletas, y a nivel hepático se transforma en su principal metabolito circulante; la 25-hidroxivitamina D, químicamente 25(OH) Vitamina D. Proviene de

dos fuentes principales: el ergocalciferol o vitamina D₂, que es aportado por alimentos vegetales, y el colecalciferol o vitamina D₃ que es sintetizada en un 98% a nivel cutáneo y se encuentra también en algunos alimentos como los pescados grasos. A nivel renal sufre su transformación a 1,25(OH)₂D, metabolito activo que funciona como una verdadera hormona en múltiples tejidos que tienen receptores. Modifica el funcionamiento de 200 genes, influyendo (además del metabolismo del calcio-fósforo y la síntesis ósea) en la producción de citoquinas y la regulación de la inflamación, la secreción pancreática de insulina, la génesis a nivel renal de renina, la función de los macrófagos y los niveles de presión arterial; y además tiene funciones tróficas sobre el músculo liso y los miocitos. El déficit de vitamina D se ha asociado con incremento de los niveles de paratahormona, acentuación de la resistencia a la insulina, y predisposición a la inflamación sistémica, hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda y diabetes. (4)

Uno de los mecanismos que se ha postulado es que los niveles bajos de vitamina D se asocian a un incremento de la producción de paratohormona PTH, que tendría efectos nocivos cardiovasculares. Este punto se ha aclarado en parte a través de un estudio de 2.312 personas sin enfermedad cardiovascular seguidas por 14 años, el Cardiovascular Health Study, que exploró la relación entre los niveles de Vitamina D y PTH con la morbimortalidad cardiovascular. Observaron una relación entre bajos niveles de vitamina D y un incremento del 9% de la mortalidad por cada 10 ng/ml de diferencia, y un incremento del 25% de la incidencia de infarto. Las personas con niveles inferiores a 15 ng/ml (17% de la población), tuvieron un incremento del 29% de la mortalidad. Los niveles elevados de PTH > 65 pg/ml (25% de la población) se asociaron con un 30% de aumento de insuficiencia cardíaca pero no de otros eventos. Estos resultados sugieren que la vía de la PTH no es la explicación de la asociación entre vitamina D y riesgo cardiovascular. (5)

Estudios epidemiológicos

En varias cohortes de seguimiento se han asociado los niveles bajos de Vitamina D con el desarrollo futuro de enfermedad cardiovascular, accidentes cerebrovasculares, hipertensión arterial, diabetes y mortalidad.

El estudio de Framingham Offspring incluyó 1.739 participantes con una edad promedio de 59 años, sin enfermedad cardiovascular previa. Establecieron como punto de corte el nivel de 15 ng/ml de 25-OH-D, y observaron a 5,4 años de seguimiento promedio un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular cuando los niveles eran bajos, RR 1,62 (IC 95% 1,11-2,36). Este efecto se concentró en las personas hipertensas, y no alcanzó

significación estadística en los normotensos. (6)

El Health Professionals Follow-up Study evaluó con un diseño caso control anidado la asociación entre niveles de vitamina D y la aparición de un primer infarto de miocardio. De los 18.225 participantes, 454 hombres desarrollaron un infarto en el seguimiento y se compararon con un grupo control de 900 que no lo padecieron. Tomando como referencia de riesgo 1 el valor normal ≥ 30 ng/ml, el riesgo relativo de infarto corregido en forma multivariada fue de 2,1 (IC 1,24-3,5) para aquellos con niveles menores de 15 ng/ml, de 1,6 (IC 95% 1,1-2,3) para niveles entre 22,6 y 29,9, y de 1,43 (IC 95% 0,96-2,1) para los niveles entre 15 y 22,5 ng/ml. (7)

La tercera cohorte de grandes dimensiones fue el NHANES III, que evaluó 13.331 personas mayores de 20 años con un seguimiento prolongado promedio de 8,7 años relacionando los niveles de vitamina D circulante con la mortalidad global o de causa cardiovascular. La primera observación importante fue la asociación entre niveles bajos de Vitamina D con un menor nivel socioeconómico, la presencia de diabetes, tabaquismo, un mayor índice de masa corporal y menor actividad física. Observaron que el cuartilo más bajo de niveles de vitamina D, < 17,8 ng/ml tuvo un incremento del 26% de la mortalidad total (IC 95% de 8% a 46%) respecto del cuartilo más elevado. La mortalidad cardiovascular fue mayor en el grupo con < 17,8 ng/ml, y resultó en el límite de la significación cuando se ajustó por múltiples factores como hipertensión y diabetes, RR de 1,22 (0,9-1,65) respecto del cuartilo más elevado, > 32 ng/ml. Curiosamente los riesgos relativos de los dos grupos intermedios fueron más bajos que ambos extremos, 0,85 y 0,89 respectivamente, ambos sin significación estadística. (8)

En el análisis conjunto de esta información, la revisión del AHRQ (9) comentó que en dos de los estudios se sugería un comportamiento complejo, con un riesgo mayor para las personas con < 15 ng/ml o en el cuartilo inferior coincidente entre los tres estudios. Sin embargo, el estudio NHANES tuvo un comportamiento en U, con menor riesgo en los grupos con valores intermedios, y un incremento con >50 ng/ml. La confluencia de múltiples covariables asociadas a los niveles de vitamina D debilitan las conclusiones.

Una publicación reciente aportó datos sobre pacientes coronarios en esta problemática. En un subanálisis del estudio TNT que comparó atorvastatina 80 mg. vs. 10 mg. en 10.001 pacientes con coronariopatía crónica estable seguidos a cinco años, efectuaron un análisis caso-control anidado en los 497 pacientes con eventos comparados con 1.012 apareados sin eventos. No encontraron relación entre los niveles basales de Vitamina D o su variación evolutiva y la aparición de eventos cardiovasculares o mortalidad. (10)

ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN CON SUPLEMENTOS DE VITAMINA D Y/O CALCIO

Ensayos en curso de grandes dimensiones

En este momento se están desarrollando tres estudios de grandes dimensiones para evaluar la hipótesis de la utilidad de la vitamina D: el VIDAL, el VITAL y el VIDA.

El estudio VIDAL (11), Vitamin D and Longevity, está organizado por la London School of Hygiene & Tropical Medicine de Gran Bretaña, y se encuentra en una primera fase de factibilidad que incluirá 1.600 personas mayores de 65 años a través de médicos generales. Recibirán una dosis equivalente a 3.200 UI de vitamina D3 diarias, muy elevada y cercana a la dosis máxima recomendada de 4.000 UI, con el objeto de elevar los niveles en sangre por encima de 30 ng/ml, partiendo del dato epidemiológico de que en su comunidad el 80% de las personas de esa edad tienen niveles inferiores a ese valor. Si la factibilidad resulta adecuada, se progresará luego a un ensayo de 20.000 personas con seguimiento a 10 años.

El estudio VITAL (12), Vitamin D and Omega-3, está organizado por el Brigham and Women's Hospital y financiado con fondos públicos de diversos institutos nacionales de Estados Unidos. Ya se encuentra en etapa de inclusión de 20.000 personas sin antecedentes de cáncer o enfermedad cardiovascular, mayores de 50 años, que recibirán en forma factorial 2.000 UI diarias de vitamina D3 y suplemento de aceite de pescado en una cápsula diaria. Los puntos finales serán la incidencia a cinco años de cáncer, enfermedad cardiovascular o accidente cerebrovascular. Esperan tener los resultados para el año 2016.

El estudio VIDA (13) está organizado por el Hospital Universitario de Auckland y financiado con fondos públicos de Australia y Nueva Zelanda. Se encuentra en etapa de inclusión de 5.100 personas entre 51 y 84 años, que recibirán un tratamiento con 200.000 UI iniciales, y luego 100.000 UI mensuales en una cápsula, suplementando en Junio (invierno) durante cuatro años. Tendrá un seguimiento de 4 años y seis meses, y su punto final principal es la incidencia de enfermedad cardiovascular fatal y no fatal.

El hecho de que autoridades de salud pública de Gran Bretaña, Estados Unidos y Australia-Nueva Zelanda consideren necesario desarrollar ensayos de grandes dimensiones para dar una respuesta definitiva a las recomendaciones sobre suplementos de vitamina D indica que la información con que contamos no es suficiente para contestarla.

Estudios previos orientados a la prevención de fracturas

Existen numerosos estudios que han evaluado el rol de la vitamina D y el calcio en la intención de prevenir fracturas, y a partir de los cuales se cuenta con información sobre mortalidad y (de forma un

poco menos discriminada) sobre la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Se han efectuado también varios metaanálisis al respecto.

Como representante de esta situación aún no aclarada, resumiré dos estudios publicados recientemente de grandes dimensiones, el RECORD y la rama del Women's Health Initiative que evaluó el suplemento de Calcio y vitamina D.

El estudio RECORD incluyó 5.292 personas mayores de 70 años, 85% mujeres, con antecedentes de fracturas asociadas a traumatismos menores. Fueron tratadas en forma factorial en cuatro grupos: vitamina D 800 UI, calcio 1000 mg día, ambos combinados o placebo por 2 a 5 años, con un seguimiento de 3 años luego de la intervención. No se observaron beneficios en la reducción de mortalidad global 31,6% vs. 33,3%, por causa cardiovascular 13,2% vs. 14,2%, o neoplasias 5,7% vs. 6,7%, ni en la incidencia de cáncer 12,8% vs. 11,9% con calcio, vitamina D ni su asociación en el análisis por intención de tratar. En el análisis restringido a los pacientes adherentes al tratamiento se observó tendencia a reducción de la mortalidad con vitamina D y al incremento con el suplemento de calcio, ambos no significativos. (14)

El estudio WHI CaD incluyó 36.282 mujeres posmenopáusicas de entre 51 y 82 años, que recibieron suplementos de 1.000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D3 ó placebo con un seguimiento de 7 años. Se observó una tendencia a menor mortalidad HR 0,91 (IC 95% 0,83-1,01) no significativa, y la misma tendencia se observó en accidente cerebrovascular y cáncer, sin tendencia clara en enfermedad coronaria o mortalidad por causa cardiovascular. (15) Como dato de interés, en las pacientes que no habían recibido previamente calcio y Vitamina D, observaron un incremento del riesgo de infarto o el evento infarto o accidente cerebrovascular. Efectuaron por ese motivo un metaanálisis de los estudios de suplemento de calcio confirmando un *incremento* del riesgo de infarto RR 1,24 (1,07-1,45) y del punto combinado infarto o ACV 1,15 (1,03-1,27). (16)

Metaanálisis de ensayos con suplementos de Vitamina D y Calcio

Se han publicado varios metanálisis o revisiones con conclusiones aparentemente conflictivas.

En el año 2007 Autier y col. (17) efectuaron un metaanálisis de 18 ensayos que incluyeron 57.311 participantes con una duración media de 5,7 años de seguimiento. La dosis promedio diaria de Vitamina D fue de 528 UI, entre 300 y 2000 UI en diferentes estudios. El riesgo relativo de mortalidad fue de 0,93 (IC 0,87-0,99) en el límite de la significación. No observaron heterogeneidad entre los estudios. Un aspecto que reforzó las conclusiones fue que el efecto se concentró en los ensayos de mejor diseño. En los 9 ensayos con buen poder estadístico el RR fue de

0,92 (0,86-0,99) mientras que en los 9 con bajo poder estadístico el RR fue de 1,15 (0,79-2,73).

En los últimos dos años se han conocido dos metaanálisis que revisaron un mayor número de estudios y contaron con un seguimiento más prolongado de otros ensayos como el RECORD.

Elamin y Col. (18) sobre la base de un requerimiento de la Sociedad de Endocrinología Norteamericana, efectuaron una revisión de 51 ensayos. Para el análisis de mortalidad tuvieron información de 30 estudios con 62.231 participantes. Existió una tendencia a reducción de la mortalidad RR 0,96 (IC 0,93-1) p 0,08, sin efectos sobre el infarto de miocardio RR 1,02 (IC 95% 0,93-1,13) y accidente cerebrovascular RR 1,05 (IC 95% 0,88-1,25). La impresión general es que los estudios eran como mucho de moderada calidad, y con heterogeneidad entre los ensayos. Tampoco verificaron modificación de los niveles lipídicos, de la glucemia o de la presión arterial sistólica o diastólica.

La colaboración Cochrane (19) publicó un metaanálisis con 50 estudios y un total de 94.148 participantes con datos disponibles para el análisis de mortalidad. Observaron una reducción significativa aunque de pequeña magnitud de la mortalidad RR 0,97 (IC 95% de 0,94-1), sin heterogeneidad y con inconsistencia 0%. Sólo los estudios con suplemento de Vitamina D3 tuvieron esa tendencia a reducción de la mortalidad RR 0,94 (0,91-0,98) sin efectos con vitamina D2, alfacalcidol o calcitriol. Observaron también un incremento de nefrolitiasis cuando la vitamina D se asoció con suplementos de calcio. En las conclusiones, y sobre la base de análisis de

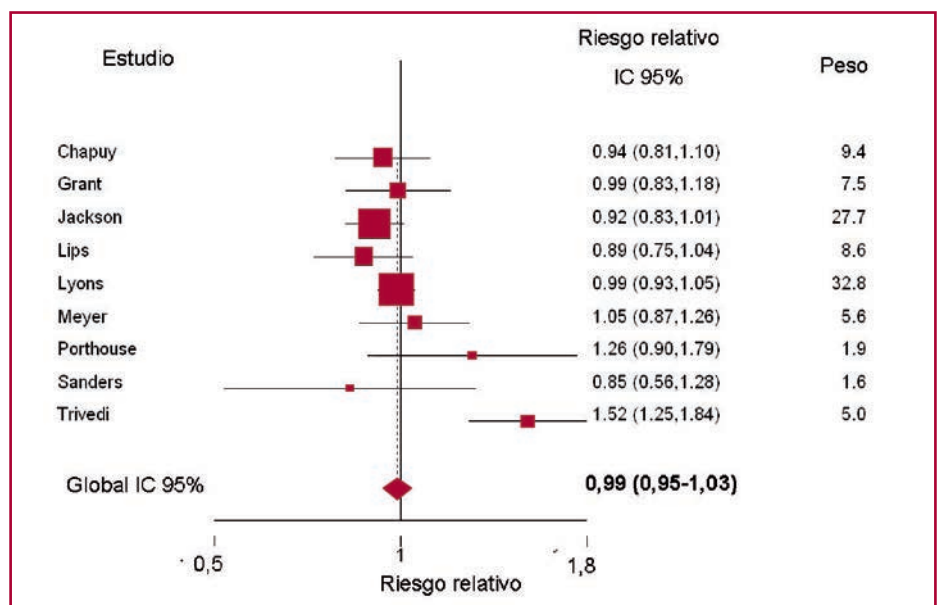
subgrupos, afirman que la mortalidad disminuye predominantemente en mujeres de edad avanzada, mayormente internadas en instituciones y bajo cuidados por su dependencia. Coinciden con el metaanálisis anterior en resaltar la moderada calidad de los ensayos, y curiosamente aunque el RR es casi idéntico, en este caso alcanza una significación estadística marginal, quizá por la metodología estadística utilizada por la Cochrane que es el método random. Esta forma de análisis da mayor jerarquía a los ensayos más pequeños, y muchas veces lleva a conclusiones insostenibles como en el caso del metaanálisis de magnesio en el infarto.

He efectuado como ejercicio conceptual un nuevo metaanálisis sólo de los ensayos de grandes dimensiones (más de 1.000 pacientes incluidos), que se resume en la figura 1. Tomando en cuenta así 9 ensayos que abarcaron 57.645 participantes, resulta en un riesgo relativo de 0,99 (0,95-1,03), con heterogeneidad significativa e inconsistencia I^2 del 69,8%.

RECOMENDACIONES DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

El Institute of Medicine es una institución estadounidense que efectúa recomendaciones sobre prácticas tanto terapéuticas como de ética. Sobre la base de la revisión del AHRQ⁹ efectuaron una propuesta muy conservadora sugiriendo un suplemento alimentario de 600 UI diarias para menores de 70 años y 800 UI diarias para mayores de 70 años, orientados a lograr un nivel plasmático superior a 20 ng/ml. (20) La Sociedad Norteamericana de Endocrinología ha propuesto en las guías niveles de ingesta muy supe-

Fig. 1. Metaanálisis de los ensayos controlados randomizados que analizaron comparativamente el efecto de la vitamina D comparado con un grupo control o placebo sobre la mortalidad. Se incluyeron sólo estudios que con más de 1.000 pacientes tratados entre ambos grupos. En forma global no se observó beneficio con el suplemento de vitamina D. Ninguno de los ensayos tuvo efectos estadísticamente significativos en forma individual.



riores, de 1.000 a 2.000 UI, aunque coincidió en no recomendar vitamina D con el objeto de prevención cardiovascular o mejorar la calidad de vida, sino solo orientado a solucionar el déficit a los fines de mejorar el metabolismo óseo. (21) En la opinión del IOM, reforzado por la publicación en JAMA de un análisis del porqué de las mismas (22), no se considera consolidada la relación epidemiológica entre niveles de vitamina D y riesgo cardiovascular y tampoco la convicción sobre los efectos terapéuticos de suplementar vitamina D en la prevención de diabetes o eventos cardiovasculares. Sugieren esperar el resultado de los ensayos controlados antes de adoptar una política más activa al respecto. “A pesar de la plausibilidad biológica de un rol de la vitamina D en la prevención de enfermedad cardiovascular y diabetes, la evidencia disponible de las investigaciones efectuadas es inconsistente, inconclusa respecto de la mortalidad y causalidad, e insuficiente para establecer requerimientos nutricionales”.

Esta postura ha sido criticada severamente por otros autores, y es de interés leer el intercambio de cartas de lectores (23) al respecto entre Shaper y Manson, defendiendo la postura del IOM, y O'Keefe, Lavie y Holick que sugieren una política más activa actual. Esta postura fue reforzada en una publicación de pocos años atrás (24) y una revisión reciente publicada en el JACC por los mismos autores. (25) Sostienen en esa publicación que es razonable la evaluación de los niveles de 25(OH)D en muchos adultos, especialmente en aquellos con enfermedad cardiovascular o alto riesgo de desarrollarla, y que el tratamiento no sólo es fácil de aplicar sino que obtiene resultados plasmáticos en tiempos breves. La toxicidad potencial es muy baja, y en múltiples series no se observaron efectos adversos de la vitamina D con dosis de hasta 4.000 UI diarias.

¿QUÉ PODEMOS HACER HOY EN DÍA CON ESTA INFORMACIÓN?

Estilos de medicina y consecuencias para los pacientes

En forma esquemática, tenemos dos alternativas:

1. Seguir las indicaciones generales de recomendación de ingesta de vitamina D y exposición a la luz solar, en forma independiente de la patología cardiovascular, diabetes o el riesgo de padecerla. En este caso no haremos mediciones de la 25 (OH)D en sangre en nuestros pacientes con cardiopatías, salvo indicaciones clínicas (casos institucionalizados, con déficit nutricionales o antecedentes de fracturas ante traumatismos menores).
2. Buscar dentro de los pacientes que atendemos con patología cardiovascular los que tengan niveles por debajo de lo deseable de 25 (OH) D e intentar modificarlo con suplementos controlando sus

Tabla 1. Dos criterios para la definición de los niveles adecuados de 25-OH vitamina D. (25-26)

Niveles de 25 OH vitamina D en ng/ml	Estatus de vitamina D
Clasificación de McKeena y Freaney modificada (26)	
<= 10	Deficiencia severa
10-20	Deficiencia moderada
20-30	Deficiencia leve a moderada
>= 30	Suficiente
40-50	Ideal
50-150	Estado indeterminado
> 150	Toxicidad
Definición del Institute of Medicine	
<12	Riesgo de deficiencia
12-19	Riesgo de inadecuación
20-50	Suficiente
>50	Posiblemente dañino

efectos. Es muy posible también que este enfoque nos oriente a controlar en los pacientes con niveles bajos su estado de metabolismo óseo, con densitometrías y evaluaciones funcionales del metabolismo del calcio y fósforo.

Es interesante especular sobre cuales serán los resultados de la búsqueda en el caso de optar por la segunda opción.

¿Cuál es el punto de corte para determinar valores bajo de vitamina D?

En la Tabla 1 se resumen dos clasificaciones propuestas para definir niveles normales o deseables de 25 OH vitamina D plasmáticos.

Como se ve, no existen coincidencias en determinar valores normales o patológicos. Existe acuerdo en que niveles inferiores a 10-12 ng/ml serían bajos, pero el IOM considera suficiente niveles por encima de 20 ng/ml mientras que otras clasificaciones sugieren > de 30 o 40 ng/ml. Veamos algunos datos sobre relevamientos argentinos de niveles de vitamina D en sangre para entender lo que implican estos criterios y estimar la incidencia del hallazgo de vitamina D baja en los pacientes cardiovasculares.

En la Argentina existen varios estudios epidemiológicos en poblaciones sin patología cardiovascular, aunque ninguno de grandes dimensiones. Como ejemplo, un ensayo que evaluó 224 mujeres mayores de 30 años que concurrían a consultorios de clínica médica, observó una incidencia de niveles < 20 ng/ml en el 26,8% y un 29,9% adicional entre 20 y 30 ng/ml. El promedio de edad fue 58,3 años y el déficit se

Tabla 2. Estilos de medicina y el problema de la vitamina D

Estilos de medicina	Basada en evidencias terapéuticas	Fisiopatológica
Conducta frente al dosaje de vitamina D	No efectuarlo	Efectuarlo y tratar con suplementos para elevarlo a niveles deseables.
Consecuencias		
Beneficio	Evita diagnósticos de valor incierto y terapéuticas no confirmadas.	De ser cierta la hipótesis, se adelanta en años a evidencias definitivas.
Riesgo	Omitir un conocimiento que podría ayudar terapéuticamente	Induce nuevos diagnósticos e intervenciones médicas en pacientes con múltiples estrategias validadas en su utilidad y de difícil cumplimiento.
Definición de enfermedad	Funcionalista-valorativa	Biológica-estadística

acentuó en las pacientes de mayor edad, sedentarias, poco expuestas al sol, obesas y con niveles bajos de calcio. (27) Los niveles varían entre el invierno y el verano, y en un estudio de jóvenes sanos se observó que el 50% de los varones y el 42,6% de las mujeres tenían valores inferiores a 20 ng/ml en el invierno. (28) En los pacientes con antecedentes cardiovasculares es probable que la incidencia sea aún mayor. En algunas series internacionales de ancianos internados el 100% tuvo niveles menores a 15 ng/ml. Tomados en conjunto en un artículo de revisión del tema el nivel promedio en diferentes grupos en invierno en Argentina no superaba 20 ng/ml.⁴

Queda claro que si solicitáramos dosaje de vitamina D en pacientes cardiovasculares, mucho más de la mitad tendrán niveles considerados bajos.

¿Cuál es el mensaje que se transmitiría al paciente?

Debería informarse que se ha encontrado un valor que es bajo aunque muy común en la población, y sobre el cual no tenemos certezas de su significación y la utilidad de su modificación. Podemos así compartir las dudas y tomar una decisión conjunta.

La alternativa es simplemente informar del déficit que se transforma en patología, hipovitaminosis D, y la “necesidad” de completar estudios metabólicos y tratarlo, lo que nos llevaría a una multiplicidad de imágenes y controles metabólicos, así como de controlar los resultados.

Estamos ante una incertidumbre ingresando a dos estilos médicos que quizás subyacen a conceptos diferentes de medicina: Tabla 2.

1. Una visión de avanzada, fisiopatológica, orientada a corregir los disturbios metabólicos sospechosos de traer problemas potenciales pero aún no confirmados. Esta forma de practicar la medicina implica definir como patológicos factores de riesgo, sobre los cuales se desconoce la utilidad

de modificarlos, como si fueran enfermedades. Se acerca a la definición biológico-estadística de enfermedad. (29) En esta bolsa podrían ingresar el manejo de los niveles elevados de PCR, del HOMA, de fracciones de lipoproteínas independientes del colesterol, o de los controles estrictos de la glucemia en la diabetes tipo II. Esta estrategia tiene una gran ventaja: de confirmarse la utilidad de la estrategia adoptada, estaríamos beneficiando a los pacientes con años de anticipación. En este caso, no tendremos información definitiva hasta el año 2017. Las desventajas también son obvias: estaríamos haciendo hincapié en el cumplimiento de controles cuya utilidad es desconocida, sabiendo que el nivel de cumplimiento de indicaciones es bajo y tiene numerosos obstáculos culturales. (30)

2. Una visión inicialmente conservadora, que podríamos denominar basada en evidencias terapéuticas, que previene al paciente de información sobre problemas cuya relevancia **no** nos es conocida. Lo que debemos corregir es lo que invalida o produce sufrimiento, y nuestra prevención debe estar ajustada a lo que sabemos con certeza. Se acerca a la definición funcional valorativa de enfermedad. (29) La ventaja central de este enfoque es que permite concentrarse en los problemas actuales del paciente y trabajar con solidez sobre la utilidad de las terapéuticas, con los obvios límites de la variabilidad individual. Otra ventaja en este caso es que se alejará de la posibilidad de agregar suplementos de calcio, que se han asociado en varias investigaciones a incremento del riesgo cardiovascular. Debemos recordar en otro plano de análisis que las consultas son siempre breves, y que cada aspecto de la estrategia en prevención secundaria cardiovascular lleva tiempo. Convencer a un paciente de que

no baje las dosis de estatinas para experimentar, o de que no deje de hacer ejercicio, o dar lugar a un diálogo para conocer el momento del paciente y sus inquietudes, deberá competir con explicar los dosajes periódicos de 25 OH D en sangre y su modificación, así como el metabolismo del calcio, temas momentáneamente intrascendentes. ¿Con cuántas prioridades conceptuales podemos cargar a una persona a los fines de mejorar su salud?

Habrà notado el lector que me simpatiza la visión conservadora. Creo que tenemos una gran responsabilidad de evitar enfermar a los pacientes efectuando dosajes e intervenciones para modificar niveles plasmáticos de factores cuya relevancia aún se desconoce. Son múltiples los ejemplos históricos negativos con diferentes intervenciones como la estrogenoterapia, la corrección de los niveles de homocisteína, las vitaminas y antioxidantes en general, el control estricto de la glucemia y el control estricto para alcanzar niveles bajos de presión arterial en diabéticos tipo II, y otra larga lista de conductas basadas en evidencias observacionales muy frágiles o razonamientos fisiopatológicos brillantes que han demostrado incrementar la mortalidad.

Esto no impide por supuesto la experimentación individual en pacientes que no evolucionan bien con los tratamientos habituales, donde la creatividad terapéutica es siempre bienvenida. Pero esto no debería ser un permiso para la experimentación a costa del paciente o del sistema de salud con evaluaciones masivas e intervenciones de dudosa utilidad.

Carlos Daniel Tajer^{MTSAC}

Director de la Revista Argentina de Cardiología

BIBLIOGRAFÍA

- Jackson R, LaCroix A, Gass M, Wallace R, Robbins J, Lewis C, et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. *N Engl J Med* 2005;354:669-83.
- Botet J. Vitamina D: ¿un nuevo factor de riesgo cardiovascular? *Clin Invest Arterioscl*.2010;22:72-8.
- Goran Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud L, Simonetti R, Gluud C. Mortality in Randomized Trials of Antioxidant Supplements for Primary and Secondary Prevention: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2007;297:842-57.
- Costanzo P, Salerni H. Hipovitaminosis D: afectaciones no clásicas. *RAEM* 2009;46:2-23.
- Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, Hoofnagle A, Sarnak M, Shlipak M, et al. Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Cardiovascular Events Among Older Adults *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1433-41.
- Wang T, Pencina M, Booth S, Jacques P, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2008;117:503-11.
- Giovanucci E, Liu Y, Hollis B, Rimm E. 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men. A Prospective Study. *Arch Intern Med*. 2008;168:1174-80.
- Melamed M, Michos E, Post W, Astor B. 25-hydroxyl Vitamin D Levels and the Risk of Mortality in the General Population *Arch Intern Med*. 2008;168:1629-37.
- Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, et al. Tufts Evidence-based Practice Center. Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes: Evidence Report No. 183. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; AHRQ 2009.
- Bittner V, Wenger N, Waters D, DeMicco D, Messig M, LaRosa, J. Vitamin D levels do not predict cardiovascular events in statin-treated patients with stable coronary disease *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010;55:A167.E1570.
- Inscripto en el registro de ensayos con el código IS-RCTN46328341. Accesible en <http://www.controlled-trials.com/isrctn/pf/46328341>
- Inscripto en el registro de ensayos con el código NCT01169259. Accesible en <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01169259>.
- Inscripto en el registro de ensayos de Australia y Nueva Zelanda como VIDA Trial Vitamin D con el código ACTRN12611000402943. Accesible en http://www.anzctr.org.au/trial_view.aspx?id=336777.
- Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, et al. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D3 and/or calcium (RECORD trial). *J Clin Endocrinol Metab* 2011; DOI:10.1210jc.2011-1309.
- LaCroix A, Kotchen J, Anderson G, Brzyski R, Cauley J, Cummings S et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:559-67
- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010 Jul 29;341:c3691. doi:10.1136/bmj.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D Supplementation and Total Mortality. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:1730-7.
- Elamin M, Nisrin O, Elnour A, Elamin K, Fatourehchi M, Aziz A, et al. Vitamin D and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1931-42
- Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti R et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;):CD007470.
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13050.
- 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;96:1911-30.
- Shapses S, Manson J. Vitamin D and Prevention of Cardiovascular Disease and Diabetes. Why the Evidence Falls Short. *JAMA*, 2011; 305:2565-6.
- O'Keefe J, Lavie C, Holick M. Vitamin D Supplementation for Cardiovascular Disease Prevention. Y respuesta a continuación de Shapses S, Manson J *JAMA*:2011;306:1546-7.
- Lee J, O'Keefe J, Bell D, Hensrud D, Holick M. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular riskfactor? *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1949-56.
- Lavie C, Lee J, Milani R. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Will It Live Up to its Hype? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011;58:1547-56.

- 26.** McKenna MJ, Freaney R: Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: means to Defining Hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998;8:S3-S6.
- 27.** Arevalo C, Nuñez M, Barcia R, Sarandria P, Miyazato M. Déficit de vitamina D en mujeres adultas de la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina* 2009;69:635-9.
- 28.** Costanzo P, Elías N, Kleiman J, Garcia Basavilbaso N, Piacentini R, Salerni H. Variaciones estacionales de 25 (OH) vitamina D en jóvenes sanos y su asociación con la radiación ultravioleta en Buenos Aires. *Medicina* 2011;71:336-42.
- 29.** Tajer, C. Una mirada de la cardiología argentina en la perspectiva del bicentenario: Segunda parte. *Rev Argent Cardiol.* 2010;78:98-102.
- 30.** Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; DOI:10.1016/S0140-6736(11)61215-4.