

# La vitamina-D para la prevención de fracturas osteoporóticas.

DOI: <http://dx.doi.org/10.37315/SOTOCV20222905759>

JIMÉNEZ-OLIVARES J<sup>1</sup>, LAJARA MARCO F<sup>2</sup>, GONZÁLEZ-NAVARRO B<sup>3</sup>, MAHIQUES-SEGURA G<sup>3</sup>, MARTÍN-GRANDES R<sup>3</sup>, MARTÍNEZ-MÉNDEZ D<sup>3</sup>

1 SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA, HOSPITAL VEGA BAJA DE ORIHUELA (ALICANTE)

2 SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA, HOSPITAL REINA SOFÍA (MURCIA)

3 TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA. UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE (ALICANTE)

## Resumen

**Introducción:** El objetivo de este estudio era mostrar los resultados iniciales de un programa de suplementación de vitamina-D y calcio orales en pacientes que habían sufrido una fractura de cadera para la prevención de subsecuentes fracturas consideradas osteoporóticas. **Método:** Estudio prospectivo comparativo de cohortes en pacientes mayores de 65 años intervenidos por fractura de cadera. Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos de acuerdo al nivel sérico de Vitamina-D a su ingreso: 1) grupo hipovit-D, de 58 pacientes, al que se prescribió vitamina-D y calcio orales al alta; 2) grupo control, de 13 pacientes, con nivel normal de vitamina-D que no tuvo ese suplemento. **Resultado:** El tamaño muestral no pudo ser completado debido a la carestía de pacientes con valor normal de vitamina-D. La tasa de fractura subsecuente en los dos años siguientes fue de 20,7% en el grupo hipovit-D y de 15,4% en el control, siendo esa diferencia no significativa ( $p = 0,664$ ). **Conclusión:** provisionalmente con los datos disponibles, la suplementación de vitamina-D y de calcio orales no ha mostrado efectividad para prevenir una fractura subsecuentemente a la de cadera.

**Palabras clave:** Fractura cadera; fractura fragilidad; osteoporosis; osteopenia; vitamin D.

## Summary

**Introduction:** The objective of this study was to show the initial results of an oral vitamin-D and calcium supplementation program in patients who had suffered a hip fracture for the prevention of subsequent fractures considered osteoporotic. **Method:** Prospective comparative cohorts study in patients older than 65 operated for hip fracture. The patients were divided into two groups according to the serum level of vitamin-D at admission: 1) hypovit-D group, 58 patients who were prescribed oral vitamin-D and calcium at discharge; 2) control group, 13 patients with a normal level of vitamin-D who did not have that supplementation. **Results:** The sample size could not be completed due to the scarcity of patients with normal vitamin-D levels. The subsequent fracture rate in the following two years was 20.7% in the hypovit-D group and 15.4% in control group, with no significant difference ( $p = 0.664$ ). **Conclusion:** provisionally, with the available data, oral vitamin-D and calcium supplementation have not shown effectiveness in preventing a subsequent hip fracture.

**Keywords:** Hip fracture; brittle fracture; osteoporosis; osteopenia; vitamin D.

## Correspondencia:

Dr. Daniel Martínez Méndez

Email: [danimmz88@gmail.com](mailto:danimmz88@gmail.com)

Fecha de recepción: 17 marzo de 2022

Fecha de aceptación: 7 de junio de 2022

## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis idiopática es una entidad asociada, entre otras, a la involución fisiológica debida a la edad y responsable de diversas fracturas en ancianos, tales como el aplastamiento vertebral, la fractura distal del radio y, la más grave, la fractura de cadera. Por eso, la búsqueda de medidas de prevención de caídas y fracturas en el anciano es un tema de interés sanitario y social, aunque todavía no resuelto.

Además de causas hormonales responsables de esa involución osteoporótica, se ha encontrado en los ancianos con fractura de cadera una alta prevalencia de desnutrición<sup>1</sup>, hiperparatiroidismo secundario<sup>2</sup> y de déficit de vitamina D, esto último con una estrecha consecuencia en la disminución de la densidad mineral ósea<sup>3</sup>.

Los pacientes con fractura de cadera tienen un riesgo elevado de padecer una segunda fractura<sup>4</sup> y, como medida preventiva de subsecuentes fracturas, se ha sugerido la administración de un suplemento de vitamina-D<sup>5,6</sup>, pero los resultados no han sido concluyentes<sup>7-9</sup>.

El objetivo de este estudio era mostrar los resultados iniciales de un programa de suplementación de vitamina-D en pacientes que habían sufrido una fractura de cadera para la prevención de subsecuentes fracturas consideradas osteoporóticas.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo de cohortes, aprobado por nuestro comité ético institucional, de los pacientes consecutivamente atendidos por fractura de cadera en el Hospital de la Vega Baja (Orihuela) entre enero y diciembre de 2019. Los criterios de inclusión fueron edad de al menos 65 años y mecanismo de fractura de baja energía. Los criterios de exclusión fueron fractura de cadera previa, fractura patológica tumoral, no indicación quirúrgica o anestésica, contraindicaciones del tratamiento con vitamina-D (enfermedad de Paget, sarcoidosis, hipercalcemia, litiasis cálcica, insuficiencia renal severa), y tratamiento previo para la osteoporosis o con hormona paratiroidea. Durante el seguimiento, fueron también excluidos los no supervivientes dentro del primer año postoperatorio.

Los pacientes que cumplieron los criterios fueron clasificados entre dos grupos de acuerdo al nivel sérico al ingreso de 25-dihidroxitamina D (25-OHD) para recibir o no suplemento vitamínico: 1) grupo hipovit-D, si presentaban hipovitaminosis-D y los cuales recibieron tras el alta hospitalaria un suplemento de 1500 UI de calcifediol (una cápsula de Hidroferol, Faes Farma, España) cada 15 días, junto a 600 mg diarios de calcio elemento (un comprimido de Natecal, Italfarmaco, España), ambos durante 12 meses. 2) grupo control, con nivel normal de 25-OHD (30-60 ng/ml), que no recibieron suplemento.

### Seguimiento y evaluación

Las variables de interés, clínicas y de laboratorio, fueron determinadas al ingreso del paciente y durante su seguimiento de al menos 2 años. La variable principal era la tasa de fractura de baja energía subsecuente a la de cadera motivo de su ingreso inicial. Clínicamente, se evaluó el nivel de dependencia prefractura con el índice de Barthel<sup>10</sup> y el estado mental de acuerdo al diagnóstico en la historia clínica. Los análisis de laboratorio al ingreso consistieron en datos bioquímicos séricos (25-OHD, Ca, P, PTH, albúmina, fosfatasa alcalina y creatinina); y hemograma con Hematocrito (Hto), Hemoglobina (Hb) y linfocitos, considerando déficit nutricional<sup>11</sup> una linfopenia <1500/mm<sup>3</sup>. El nivel de 25-OHD se consideraba (12) normal (30-60 ng/ml) o hipovitaminosis < 30 ng/ml (insuficiencia, 20-29; y deficiencia o hipovitaminosis establecida si < 20).

### Análisis estadístico

El cálculo del tamaño muestral se basó en el riesgo del 20% de sufrir una segunda fractura en los siguientes dos años tras una fractura por fragilidad ósea en pacientes de edad<sup>4</sup>. Considerando clínicamente relevante una diferencia de aparición de fractura subsecuente entre grupos del 10%, para una potencia de 80% y error alfa de 5%, se precisarían al menos 59 pacientes en cada grupo. Considerado una pérdida de pacientes o una falta de adhesión al tratamiento del 10%, para este estudio se precisarían al menos 66 pacientes en cada grupo.

Los análisis se realizaron con el programa SPSS v.19, siendo significativo un valor de  $p < 0,05$ . La normalidad se testó con la prueba de Shapiro-Wilks. Las variables categóricas se analizaron con la prueba chi-cuadrado o de Mantel-Haenszel; y las continuas con la prueba t-Student independiente o de Mann-Whitney. Se utilizó un análisis multivariante de regresión logística para identificar factores con influencia sobre una fractura subsecuente, exponiendo los resultados como riesgo odds ratio (OR) con su intervalo de confianza al 95%.

## RESULTADOS

El tamaño muestral idóneo de este estudio no pudo ser completado, debido a que la mayoría de los pacientes con fractura de cadera presentaban hipovitaminosis-D sérica, siendo difícil reclutar a pacientes con normovitaminosis. Por ello, en este estudio se presentan los resultados provisionales a la esperar de poder completar las muestras.

Había 75 pacientes que cumplieron los criterios, 58 (81,7%) del grupo hipovit-D y 17 (18,3%) del grupo control. Los datos de ambos grupos se muestran en la Tabla I. Se encontraron diferencias significativas entre grupos en el nivel de vitamina-D (como era de esperar) y en el nivel de albúmina que era inferior en el grupo hipovit-D ( $p = 0,026$ ). No obstante, ambos grupos presentaban niveles bajos de albúmina y linfocitos, sugiriendo déficit nutricional. Por otra parte, el 46,5% de los pacientes habían sufrido una fractura por fragilidad antes de la fractura de cadera (Tabla III),

aunque no de cadera. Había 12 (20,7%) pacientes en el grupo hipovit-D que sufrieron una fractura subsecuente y 2 (15,4%) en el grupo control (generalmente de radio distal). Aunque la diferencia no era estadísticamente significativa ( $p = 0,664$ ) sí parecía clínicamente relevante. Considerando conjuntamente la fractura de cadera, las fracturas previas y las subsecuentes (Tabla III), en el grupo hipovit-D habían sufrido 39 fracturas (media 0,7 por paciente) y 10 (media 0,7 por paciente) en el grupo control. En cambio, había una significativamente mayor tasa de mortalidad al año de la cirugía ( $p = 0,002$ ) en el grupo control que no había recibido suplemento vitamínico durante ese tiempo.

Variables	Total (n= 71)	Hipovit-D (n= 58)	Control (n= 13)	p
Edad (años)	83,3 ± 6,8	83,8 ± 6,6	81,0 ± 7,5	0,177
Sexo (Mujer/Varón)	54/17	44/14	10/3	0,935
Demencia (n)	14 (19,7%)	12 (20,7%)	2 (15,4%)	0,664
Barthel	85,9 ± 18,1	84,8 ± 19,1	82,3 ± 3,4	0,321
Fractura previa (n)	33 (46,5%)	26 (44,8%)	7 (53,8%)	0,556
ASA (1-2/3-4)	15/56	12/46	3/10	0,612
IMC	26,8 ± 5,4	26,5 ± 5,5	28,1 ± 4,5	0,350
Vit-D (ng/ml)	16,1 ± 10,8	11,7 ± 6,1	35,5 ± 3,2	< 0,001
Albúmina (g/dl)	2,9 ± 0,8	2,8 ± 0,4	3,4 ± 1,6	0,026
Linfocitos (10 <sup>9</sup> /l)	1,4 ± 0,8	1,3 ± 0,6	1,7 ± 1,5	0,169
Linfopenia (n)	46 (64,8%)	38 (65,5%)	8 (61,5%)	0,786
Fractura (I/E)	31/40	27/31	4/9	0,275

**Tabla I.** Características basales de los grupos. Variables cuantitativas: media ± DE. Fractura: intracapsular, extracapsular.

Variables	Total	Hipovit-D	Control	p
Nueva fractura	14 (19,7%)	12 (20,7%)	2 (15,4%)	0,664
Exitus 1-año	2 (2,8%)	0	2 (15,4%)	0,002

**Tabla 2.** Resultados.

Fractura (previa/subsecuente)	Total	Hipovit-D	Control
Radio distal	14/ 4	13/ 3	1/ 1
Húmero proximal	9/ 3	7/ 3	2/ 0
Púbica	6/ 1	4/ 0	2/ 1
Tobillo-Pie	4/ 0	2/ 0	2/ 0
Vertebral	2/ 2	1/ 2	1/ 0
Codo	1/ 1	1/ 1	0/ 0
Rótula	1/ 0	1/ 0	0/ 0
Cadera	0/ 3	0/ 3	0/ 0
Total	37/ 14	29/ 12	8/ 2

**Tabla III.** Relación de fracturas previas y subsecuentes.

Variables	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
Edad > 80 años	0,919	0,20 – 4,20	0,913
Sexo mujer	0,307	0,03 – 2,80	0,296
Vitamina-D (ng/ml)	0,982	0,92 – 1,04	0,582
Albúmina (g/dl)	0,846	0,32 – 2,23	0,736
Linfopenia (n)	0,126	0,01 – 1,05	0,056

**Tabla IV.** Análisis multivariante para fractura subsecuentes.

Para el análisis multivariante (Tabla IV) se introdujeron como variables independientes los niveles de vitamina-D y de linfocitos al ingreso y las cuasi-significativas ( $p < 0,2$ ) en los análisis univariantes previos. La edad se categorizó en menor o mayor de 80. No se encontraron factores significativos de riesgo de una fractura subsecuente.

## DISCUSIÓN

Diversos estudios han mostrado un alto riesgo de fracturas subsecuentes a una osteoporótica en pacientes de edad y preferentemente mujeres<sup>6,13</sup>, abogando por instaurar medidas preventivas incluidas las farmacológicas. Diversos estudios han mostrado que la deficiencia de vitamina-D es un factor de riesgo para la fractura de cadera<sup>14</sup>. Mientras unos autores preconizan el uso de suplemento con vitamina-D para reducir las caídas y fracturas en los pacientes de edad<sup>5,15,16</sup>, otros<sup>8,17,18</sup> lo encontraban ineficaz.

En el presente estudio se constataba que la mayoría de los pacientes mayores de 65 años de edad con fractura de cadera presentaban un deficiente estado nutricional medido con los niveles séricos de albúmina y linfocitos, con un IMC medio de 26,8. Así mismo, había una elevada tasa de pacientes con hipovitaminosis-D establecida.

Con los datos disponibles, la suplementación de vitamina-D y de calcio no ha sido estadísticamente eficaz para prevenir una fractura subsecuentemente a la de cadera, pero la diferencia entre grupos en la tasa de fracturas subsecuentes parece ser clínicamente relevante. Debe tenerse en cuenta que este estudio era infrapotencia, y que los pacientes del grupo hipovit-D tenían una marcada deficiencia de vitamina que podría no ser achacada exclusivamente a la desnutrición, pues dada la edad pudieran intervenir otros factores digestivos asociado que redujeran la absorción, o factores hormonales que dificultaran la mineralización ósea. Otros estudios también han encontrado que la aparición de fracturas subsecuentes se producía en los pacientes de edad a pesar de tratamiento farmacológico para la osteoporosis<sup>13</sup>.

Otro estudio encontraba que los pacientes de edad con bajo sérico de 25-OHD podía ser menor la incidencia de fractura de cadera si tenían asociado un bajo nivel de hormona paratiroidea (PTH), sugiriendo el efecto protector sobre el hueso de nivel bajo de PTH al reducir su efecto de reabsorción ósea<sup>19</sup>. La deficiencia de vitamina-D estimula la secreción de PTH, pero en el hipoparatiroidismo funcional ante la hipovitaminosis no se produce secreción de PTH<sup>20</sup>.

Otra paradoja encontrada en este estudio, fue que en el grupo de hipovit-D un 50% de los pacientes tuvieron una fractura de baja energía previa a la de cadera y 70.6% otra fractura subsecuente, mientras que esto ocurrió en el 61% y 76.9% de los pacientes del grupo control con nivel normal de vitamina-D. Esto posiblemente sea consecuencia del limitado tamaño muestral. Algunos estudios han encontrado que las fracturas subsecuentes no estaban relacionadas con la densidad mineral ósea<sup>21-23</sup>.

Balasubramanian y cols.<sup>4</sup> encontraron que en los pacientes mayores de 65 años que habían sufrido una fractura

considerada por fragilidad ósea, la probabilidad de sufrir posteriormente otra fractura era del 10% en el siguiente año, del 18% en los dos años siguientes y del 35% en los cinco años siguientes; cifras que casi se duplicaban en los pacientes de más de 75 años. Así mismo, el riesgo de que esa fractura fuera en la cadera era del 2%, 5% y 10%, respectivamente.

Así mismo, el riesgo de sufrir una fractura subsecuentemente a la de cadera era del 2%, 3% y 7% en mayores de 65 años. Esos hallazgos fueron consistentes con otros estudios<sup>24-26</sup>, y algunos encuentran similar riesgo entre mujeres y hombres mayores de 60 años<sup>27</sup>.

La principal limitación era el diseño de cohorte no randomizado, pero se observó la dificultad de encontrar controles debido a que la mayoría de pacientes con fractura de cadera presentaban hipovitaminosis-D. No se realizó una evaluación objetiva de osteoporosis (densitometría) por su coste y no ser práctica habitual. Así, estrictamente no se puede afirmar que los pacientes con déficit de vitamina D presentan osteoporosis, y viceversa. Sin embargo, el hecho de presentar una fractura de cadera, y la mayoría otras fracturas asincrónicas, todas de baja energía sin traumatismo aparente o simple caída, sugiere una debilidad estructural ósea asociada a osteopenia. Por otro lado, y de gran importancia, este estudio era bajo en potencia estadística debido al bajo número de controles encontrados, por lo que nuestros resultados deben tomarse con precaución. Es recomendable continuar la inclusión de pacientes hasta alcanzar un tamaño muestral adecuado, que hemos calculado en al menos 66 pacientes en cada grupo. Así mismo, son necesarios más estudios prospectivos y con mayor seguimiento para confirmar los hallazgos.

## CONCLUSIÓN

Con los datos disponibles, la suplementación de vitamina-D y de calcio orales no ha mostrado efectividad para prevenir una fractura subsecuentemente a la de cadera.

## Bibliografía

1. **Lizaur-Utrilla A, Gonzalez-Navarro B, Vizcaya-Moreno MF, Lopez-Prats FA.** Altered seric levels of albumin, sodium and parathyroid hormone may predict early mortality following hip fracture surgery in elderly. *Int Orthop* 2019; 43:2825-9.
2. **Vaqueiro M, Baré ML, Antón E, Andreu E, Gimeno C.** Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años. *Med Clin* 2006; 127:648-50.
3. **Aguado P, del Campo MT, Garcés MV, González-Casaús ML, Bernard M, Gijón-Baños J, et al.** Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: Their relationship with bone mineral density. *Osteopor Int* 2000; 11:739-44.
4. **Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, Wenkert D, Daigle SG, Grauer A, et al.** Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporosis Int* 2019; 30:79-92.

5. **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* 2016; 17:e336.
6. **Sprague S, Slobogean GP, Bogoch E, Petrisor B, Garibaldi A, O'Hara N, et al.** Vitamin D use and health outcomes after surgery for hip fracture. *Orthopedics* 2017; 40:868-75.
7. **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.
8. **Glendenning P1, Zhu K, Inderjeeth C, Howat P, Lewis JR, Prince RL.** Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2012; 27:170-6.
9. **Lyons RA, Johansen A, Brophy S, Newcombe RG, Phillips CJ, Lervy B, et al.** Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2007; 18:811-8.
10. **Mahoney FI, Barthel DW.** Functional evaluation: the Barthel index. *Md Med J* 1965; 13:61-5.
11. **Martí J, Armadans L, Vaqué J, Segura F, Schwartz S.** Malnutrición caloricoprotéica y linfocitopenia como predictores de infección hospitalaria en ancianos. *Med Clin* 2001; 116:446-50.
12. **Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R.** Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16:713-6.
13. **Banefelt J, Akesson KE, Spangeus A, Ljunggren O, Karlsson L, Strom O, et al.** Risk of imminent fracture following a previous fracture in a Swedish database study. *Osteoporosis Int* 2019; 30:601-9.
14. **Larrosa M, Gomez A, Casado E, Moreno M, Vázquez I, Orellana C, et al.** Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. *Osteoporos Int* 2012; 23:607-14.
15. **Prince RL, Austin N, Devine A, Dick IM, Bruce D, Zhu K.** Effects of ergocalciferol added to calcium on the risk of falls in elderly high-risk women. *Arch Intern Med* 2008; 168:103-8.
16. **Trivedi DP, Doll R, Khaw KT.** Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326:e469.
17. **Law M, Withers H, Morris J, Anderson F.** Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. *Age Ageing* 2006; 35:482-6.
18. **Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al.** Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:1815-22.
19. **Byun SE, Lee S, Kim JW, Ha YC, Kim CH, Ha C, et al.** Preventive effects of low parathyroid hormone levels on hip fracture in patients with vitamin d deficiency. *J Bone Metab* 2019; 26:89-95.
20. **Sahota O, Gaynor K, Harwood RH, Hosking DJ.** Hypovitaminosis D and "functional hypoparathyroidism": the NoNoF (Nottingham Neck of Femur) study. *Age Ageing* 2001; 30:467-72.
21. **Bluic D, Alarkawi D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR.** Risk of subsequent fractures and mortality in elderly women and men with fragility fractures with and without osteoporotic bone density: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res* 2015; 30:637-46.
22. **Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al.** A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375-82.
23. **Morin SN, Lix LM, Leslie WD.** The importance of previous fracture site on osteoporosis diagnosis and incident fractures in women. *J Bone Miner Res* 2014; 29:1675-80.
24. **Ahmed LA, Center JR, Bjornerem A, Bluic D, Joakimsen RM, Jorgensen L, et al.** Progressively increasing fracture risk with advancing age after initial incident fragility fracture: the Tromso study. *J Bone Miner Res* 2013; 28:2214-21.
25. **Bynum JP, Bell JE, Cantu RV, Wang Q, McDonough CM, Carmichael D, et al.** Second fractures among older adults in the year following hip, shoulder, or wrist fracture. *Osteoporos Int* 2016; 27:2207-15.
26. **Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, et al.** Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int* 2017; 28:775-80.
27. **Center JR, Bluic D, Nguyen TV, Eisman JA.** Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 2007; 297:387-94.