

Revisión

Nutrición enteral en el paciente neurológico; ¿es suficiente el contenido en vitamina D en las fórmulas de uso habitual?

F. Botella Romero¹, J. J. Alfaro Martínez¹, V. Luna López², I. Galicia Martín³; Grupo de Trabajo sobre Calcio y Vitamina D en Nutrición Enteral

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. ²Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ³Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Torrejón. Torrejón de Ardoz. Madrid. España.

Resumen

Introducción: La carencia de vitamina D produce una mineralización ósea inadecuada, debilidad muscular de predominio proximal, alteración de la marcha y aumento del riesgo de caídas y de fracturas. Por otra parte, en estudios epidemiológicos, se ha asociado al aumento en el riesgo de cáncer, enfermedades autoinmunes, diabetes tipo 1 y 2, artritis reumatoide, esclerosis múltiple; así como, enfermedades infecciosas, cardiovasculares y depresión. Cuando no es posible la síntesis cutánea a través de la exposición solar y el paciente no puede ingerir alimentos por vía oral, como ocurre en las fases avanzadas de diversas enfermedades neurológicas, el aporte de vitamina D ha de hacerse mediante la nutrición enteral.

Objetivos: El objetivo del presente estudio es revisar el papel de la vitamina D en un grupo frecuente de enfermedades neurológicas que precisan nutrición artificial y analizar si el contenido de vitamina D de las diferentes fórmulas de nutrición enteral es adecuado para cubrir las necesidades de este grupo de pacientes.

Resultados: Numerosos estudios han puesto en evidencia la asociación entre el déficit de vitamina D y el aumento en la incidencia de demencia, ictus y otras enfermedades neurodegenerativas. Las intervenciones encaminadas a incrementar los niveles de vit D y sus efectos sobre objetivos funcionales (caídas, dolor, calidad de vida) y cardiovasculares (muerte de origen cardiovascular, ictus, infarto de miocardio, factores de riesgo cardiovascular) han obtenido como dato más destacado una clara reducción de caídas y fracturas, mientras que la evidencia para el resto de parámetros estudiados todavía es escasa y poco consistente. El contenido de calcio y vitamina D de las distintas fórmulas completas de nutrición enteral está regulado en nuestro país. La cantidad total de vitamina D para un aporte diario de 1.500-2.000 kcal oscila entre 300 y 1.600 UI/d (media \pm SD: $32,9 \pm 8,5$ mg/100 kcal) en las fórmulas completas de nutrición ente-

ENTERAL NUTRITION IN NEUROLOGICAL PATIENTS; IS THERE ENOUGH VITAMIN D CONTENT IN COMMONLY USED FORMULAS?

Abstract

Introduction: Vitamin D deficiency produces inadequate bone mineralization, proximal muscle weakness, abnormal gait and increased risk of falls and fractures. Moreover, in epidemiological studies, has been associated with increased risk of cancer, autoimmune diseases, type 1 and 2 diabetes, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, infectious diseases, cardiovascular diseases and depression. When synthesis through the skin by sun exposure is not possible and the patient can not eat by mouth, as in the advanced stages of various neurological diseases, the supply of vitamin D has to be done by enteral nutrition.

Objectives: The aim of this study is to review the role of vitamin D in a common group of neurological conditions that often require artificial nutrition and analyze whether the vitamin D of different enteral nutrition formulas is adequate to meet the needs of this group of patients.

Results: Numerous studies have shown the association between vitamin D deficiency and increased incidence of dementia, stroke and other neurodegenerative diseases. Interventions aimed to increase levels of vit D and its effects on functional (falls, pain, quality of life) and cardiovascular goals (cardiovascular death, stroke, myocardial infarction, cardiovascular risk factors) have obtained as highlight data a clear reduction of falls and fractures, while the evidence for the other parameters studied is still limited and inconsistent. The content of calcium and vitamin D of enteral formulas is legislated in our country. The total amount of vitamin D for a daily intake of 1,500-2,000 kcal ranges between 300 and 1,600 IU/d (mean \pm SD: 32.9 ± 8.5 mg/100 kcal) in the complete formulas for enteral nutrition most commonly used. 50% of the diets studied, for an intake of 2,000 kcal/d, and 90% for an intake of 1,500 kcal/d, provide less than 600 IU/d of vitamin D.

Discussion: Some revised recently guidelines published recommendations of daily intake of vitamin D. The document published by the U.S. Institute of Medicine recommended for adults between 19 and 70 years, 600 IU/d and up from 70, proposes 800 IU/d of vitamin D. These amounts are deemed insufficient by other scientific societies to state that to achieve blood levels of 25 (OH) D equal or greater than 30 ng/ml may be required a daily intake of

Correspondencia: F. Botella Romero.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
C/ Hnos. Falcó, 37.
02002 Albacete. España.
E-mail: fbotellar@sescam.jccm.es

Recibido: 2-XI-2011.
1.ª Revisión: 26-XI-2011.
Aceptado: 27-XI-2011.

ral de uso más común. El 50% de las dietas estudiadas, para una ingesta de 2.000 kcal/d, y el 90%, para una ingesta de 1.500 kcal/d, aportan menos de 600 UI/d de vitamina D.

Discusión: Algunas guías publicadas recientemente han revisado las recomendaciones de ingesta diaria de vitamina D. El documento publicado por el Instituto de Medicina de EE.UU recomienda para los adultos, entre 19 y 70 años, 600 UI/d y, por encima de los 70 a, se proponen 800 UI/d de vitamina D. Estas cantidades son consideradas insuficientes por otras sociedades científicas que establecen que para conseguir unos niveles sanguíneos de 25(OH)D iguales o superiores a 30 ng/ml puede requerirse un aporte diario de 1.500-2.000 UI y una cantidad dos o tres veces mayor si existe deficiencia previa.

Conclusiones: Se necesitan más estudios controlados para averiguar cual es la dosis adecuada de vitamina D en fases avanzadas de la enfermedad neurológica, donde es difícil e improbable la exposición solar. Sugerimos que el contenido en vitamina D probablemente debería ser reconsiderado en las fórmulas de nutrición enteral, que, a la luz de las publicaciones recientes, aparecen como claramente insuficientes para aportes energéticos estándar (1.500-2.000 kcal).

(*Nutr Hosp.* 2012;27:341-348)

DOI:10.3305/nh.2012.27.2.5647

Palabras clave: *Vitamina D. Colecalciferol. Ictus. Demencia. Neuroprotección. Enfermedades neurodegenerativas. Nutrición enteral.*

Introducción

La vitamina D es una sustancia liposoluble que se encuentra de manera natural en unos pocos alimentos (por ejemplo aceite de hígado de bacalao, pescados y carnes grasas, vísceras, huevos, lácteos no desnatados) y que está disponible como suplemento dietético. La vitamina D se produce también de manera endógena con la exposición a la luz solar ultravioleta-B (UVB) que es el determinante principal (80%) de la cantidad de vitamina D existente¹.

Las funciones principales de la vitamina D son facilitar la absorción del calcio y mantener unas concentraciones séricas de calcio y fósforo que permitan una mineralización ósea normal. La carencia de vitamina D produce una mineralización ósea inadecuada o una desmineralización del esqueleto. Por otra parte, tiene efectos directos en la fuerza muscular regulados por receptores específicos de dicha vitamina presentes en el tejido muscular humano. Los músculos estriados necesitan vitamina D y la carencia de vitamina produce debilidad muscular de predominio proximal, alteración de la marcha y aumento del riesgo de caídas y de fracturas². Ensayos bien diseñados han demostrado que la suplementación con 800 IU/d vitamina D3 resultó en una ganancia de fuerza en extremidades inferiores del 4-11%, una mejoría superior al 28% en el balanceo corporal al caminar y del 72% en la frecuencia de caídas tras cinco meses de tratamiento^{3,4}.

En los dos últimos decenios se han obtenido datos que demuestran la presencia de receptores para la vitamina D

1,500-2,000 IU and a number two or three times higher if previous deficiency exists.

Conclusions: Further controlled studies are needed to ascertain which is the appropriate dose of vitamin D in advanced stages of neurological disease, where sun exposure is difficult and unlikely. We suggest that the vitamin D content should probably be reconsidered in enteral nutrition formulas, which, in light of recent publications appear as clearly insufficient for standard energy intakes (1,500-2,000 kcal).

(*Nutr Hosp.* 2012;27:341-348)

DOI:10.3305/nh.2012.27.2.5647

Key words: *Vitamin D. Cholecalciferol. Stroke. Dementia. Neuroprotection. Neurodegenerative disease. Enteral nutrition.*

en la mayoría de los tejidos e influencias en la expresión de, aproximadamente, un tercio del genoma humano⁵ por lo que no es sorprendente que su deficiencia se haya asociado en estudios epidemiológicos al aumento en el riesgo de padecer más de una docena de cánceres, incluyendo colon, mama, próstata y páncreas, enfermedades autoinmunes, diabetes tipo 1 y 2, artritis reumatoide, esclerosis múltiple; así como, enfermedades infecciosas, cardiovasculares y depresión⁶. En un estudio de prevención de cáncer⁷, la suplementación con 1100 UI de vitamina D3 y calcio redujo el riesgo de padecer todo tipo de cáncer en un 60%, lo que se asoció con un incremento en los niveles séricos de 25(OH)D de 29-39 ng/ml. Otros estudios han encontrado relación entre los niveles de vit D y la HTA, el grado de calcificación de las arterias coronarias, así como la incidencia y la prevalencia de enfermedad coronaria⁸. El riesgo relativo de sufrir infarto de miocardio para sujetos con niveles iguales o superiores a la media de 25(OH)D fue de 0,43 (95% CI, 0,27-0,69) comparado con sujetos con niveles por debajo de la media. De igual forma, individuos con niveles de 25(OH)D por debajo de 15 ng/ml presentaban un RR de 1,62(95% CI, 1,11-2,36) tras ajuste multivariable comparado con sujetos con niveles por encima de 15 ng/ml⁹. Por lo que respecta al ictus, se han encontrado niveles bajos de 25(OH)D tanto para el riesgo de fractura de cadera por caídas postictus como en el momento de presentación aguda del mismo, lo que sugiere que la deficiencia ha precedido al ACVA y podría ser un factor de riesgo potencial para el mismo¹⁰. Recientemente se han publicado dos revisiones sistemáticas con

metaanálisis^{11,12} que resumen toda la evidencia disponible hasta el momento sobre las intervenciones encaminadas a incrementar los niveles de vit D y sus efectos sobre objetivos funcionales (caídas, dolor, calidad de vida) y cardiovasculares (muerte de origen cardiovascular, ictus, infarto de miocardio, factores de riesgo cardiovascular). El dato más destacado es una clara reducción de caídas y fracturas, mientras que la evidencia para el resto de parámetros estudiados todavía es escasa y poco consistente.

En estudios epidemiológicos se ha calculado que la prevalencia mundial de la insuficiencia o de la carencia de vitamina D es de casi 1.000 millones de personas. Entre el 40% y el 100% de los ancianos de EE.UU y Europa no hospitalizados tienen carencia de vitamina D. En adultos de más de 65 años existe una disminución de cuatro veces en la capacidad para sintetizar vitamina D, en comparación con adultos jóvenes, lo que aumenta el riesgo de padecer insuficiencia¹³. Por otra parte, los pacientes en tratamiento con medicación anticonvulsivante, glucocorticoides o antirretrovirales tienen riesgo de déficit de vitamina D ya que estos fármacos incrementan su catabolismo. Los adultos obesos (BMI > 30 kg/m²) presentan riesgo de deficiencia de vitamina D ya que la grasa corporal secuestra a las vitaminas liposolubles. Cuando individuos obesos adultos son expuestos a la luz solar o a una dosis oral de 50,000 IU de vitamina D3, no son capaces de elevar sus niveles sanguíneos de 25(OH)D más allá del 50% comparados con adultos no obesos. Por último, la disminución de la exposición al sol y el mayor uso de filtros solares reducen la producción de vitamina D y es posible que hayan contribuido al aumento de la prevalencia de la insuficiencia de dicha vitamina en todo el mundo^{1,14}.

Algunas guías publicadas recientemente por distintas organizaciones recomiendan distintas ingestas diarias de vitamina D (tabla I). Quizás el documento más actual y autorizado es el publicado por el Instituto de Medicina¹⁵. Esta guía recomienda para los adultos, entre 19 y 70 años, 600 UI/d y, por encima de los 70 a, se proponen 800 UI/d de vitamina D.

Tabla I			
<i>Comparativa entre las recomendaciones internacionales y el contenido legal de vitamina D de las formulaciones en España</i>			
	<i>Adultos (edad)</i>	<i>< 70 a</i>	<i>> 70 a</i>
IOM ¹⁴	RDA	600 UI	800 UI
	Límite superior tolerable	4.000 UI	4.000 UI
Committee Recommendations ⁴	Requerimientos diarios	1.500 UI	1.500 UI
	Límite superior tolerable	10.000 UI	10.000 UI
BOE (RD 1091/2000) ³⁹	Mínimo (1.500/2.000 kcal)	300/400 UI	300/400 UI
	Máximo (1.500/2.000 kcal)	1.500/2.000 UI	1.500/2.000 UI

Cuando no es posible la síntesis de vitamina D a través de la exposición solar y el paciente no puede ingerir alimentos por vía oral, como ocurre en las fases avanzadas de diversas enfermedades neurológicas, el aporte de vitamina D ha de hacerse mediante las distintas técnicas de soporte nutricional, fundamentalmente la nutrición enteral mediante sonda nasogástrica o gastrostomía.

El objetivo del presente estudio es revisar el papel de la vitamina D en un grupo frecuente de enfermedades neurológicas que precisan nutrición artificial y analizar si el contenido de vitamina D de las diferentes fórmulas de nutrición enteral de uso común en nuestro medio es adecuado para cubrir las necesidades de este grupo de pacientes.

Demencia tipo Alzheimer y demencia vascular

Los pacientes con demencia presentan con frecuencia en las etapas avanzadas de su enfermedad alteraciones en la capacidad de alimentación con posibles repercusiones tan importantes como la deshidratación, la desnutrición y la broncoaspiración. El progresivo deterioro funcional y cognitivo a veces provoca disfagia severa con dificultad para la ingesta tanto de líquidos como de sólidos, quedando como única posibilidad, el abordaje mediante una sonda de alimentación¹⁶.

Las fórmulas de nutrición enteral utilizadas en estos pacientes deben suministrar, además de un aporte energético adecuado, los macronutrientes y micronutrientes necesarios que permitan evitar déficits nutricionales y prevenir complicaciones como fracturas óseas y úlceras por presión. Así mismo, las investigaciones de los últimos años han descrito nutrientes órgano-específicos dirigidos a la protección neuronal.

Se han detectado receptores de vitamina D en distintas regiones del SNC entre las que se encuentran la corteza cerebral y el hipocampo. La interacción de la vitamina D con estos receptores, conduce a la codificación de algunos genes y posterior síntesis de enzimas y otras sustancias que producen un efecto neuroprotector por diferentes mecanismos. De esta forma, la vitamina D podría incentivar mecanismos antioxidantes a nivel cerebral, inhibiendo la síntesis de óxido nítrico sintasa e incrementando los niveles de glutatión¹⁷. En este sentido, se ha relacionado el aporte de vitamina D en los pacientes ancianos con la prevención y enlentecimiento de la pérdida de memoria y del deterioro cognitivo en general.

Por otra parte, algunos estudios ponen de manifiesto cómo la vitamina D podría estimular la neurogénesis y regular la síntesis de factores neurotróficos. A la vitamina D se le ha visto también un posible efecto inmunomodulador, inhibidor de la apoptosis celular, regulador del calcio cerebral y estimulador de la fagocitosis del B-amiloide, muy implicado este último en la génesis de la enfermedad de Alzheimer. Así mismo, parece que la vitamina D regula la expresión de proteínas transportadoras cerebrales, como la LRP-1 y la P-gp, las cuales incrementan el transporte de beta-amiloide a través de la barrera hematoencefálica y por ende su eliminación cerebral¹⁸.

Recientes estudios describen una relación negativa entre los niveles de 25(OH)D y el deterioro cognitivo. Annweiler y cols.¹⁹ estudiaron a 752 mujeres mayores de 75 años y observaron cómo aquellas que presentaban niveles de 25(OH) D inferiores a 10 ng/ml tuvieron puntuaciones inferiores en el test cognitivo de Pfeiffer (Short Portable Mental State Questionnaire). Así mismo, Llewellyn y cols.²⁰ siguieron a 858 varones y mujeres mayores de 65 años durante 6 años y demostraron que aquellos con niveles de 25(OH)D inferiores a 25 nmol/L (10 ng/ml) tenían un mayor deterioro cognitivo medido mediante el test Mini-Mental State Examination. Sin embargo, otros estudios no han encontrado un vínculo positivo entre los distintos niveles séricos de vitamina D y las diferentes puntuaciones en los tests cognitivos²¹.

Ictus

Existen algunos estudios que relacionan el déficit de vitamina D con el ictus. Poole¹⁰ observó cómo los niveles de vitamina D en los primeros 30 días tras un ictus se encontraban disminuidos con respecto a los controles, encontrando hasta un 77% de los pacientes con niveles insuficientes que sugerían un déficit previo y, aunque reconoce la necesidad de más estudios, recomienda medir y repleccionar los niveles de vitamina D en estos pacientes. El estudio LURIC (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular health study), estudio prospectivo de cohortes de 3300 pacientes seguidos durante una media de 7,7 años, también ha observado una asociación fuerte entre déficit de vitamina D e ictus, con un riesgo relativo de ictus fatal significativo tanto para los niveles de 25(OH)D (OR 0,67 (0,46-0,97)) como de 1-25(OH)₂D (OR 0,72 (0,52-0,99))²².

Por otra parte, Buell J. S. encuentra, que tras ajustar por edad, sexo, raza, IMC, y educación, los niveles de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml se asocian con un *odds ratio* superior a 2 para la demencia y el ictus²³. Mientras que Marniemi observó un aumento del riesgo de ACVA en ancianos con ingesta baja en vitamina D y niveles bajos de 1,25(OH)₂D que fue más del doble en el tercil de menor ingesta en comparación con los terciles medio y superior, sin aportar los límites de éstos²⁴ y el estudio MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) que analizó la mortalidad cardiovascular por cardiopatía isquémica o ictus en relación con la ingesta de vitamina D y los niveles de ésta, no encontró asociación significativa tras ajustar por otros factores de riesgo²⁵.

El mecanismo por el que el déficit de vitamina D produce aumento del riesgo cardiovascular y en especial de accidentes cerebrovasculares es desconocido. Los estudios epidemiológicos que han observado relación entre el déficit de vitamina D y el riesgo de ACVA establecen la hipótesis de que el déficit de vitamina D constituya un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ictus, apoyándose en su relación con factores de riesgo cerebrovascular, en particular con la hipertensión arterial por la acción que ejerce la vita-

mina D sobre el gen de la renina²⁶, sobre la función endotelial y como agente neuroprotector¹¹.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurológico crónico frecuente cuya prevalencia aumenta con la edad y que se debe a una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y, en menor medida en otros núcleos mesencefálicos. Se manifiesta fundamentalmente como un trastorno del movimiento caracterizado por temblor, rigidez, lentitud en los movimientos y pérdida de los reflejos posturales que conducen a inmovilidad y caídas frecuentes.

La sustancia negra, junto con el hipotálamo, es el área de cerebro humano donde más se expresa el receptor de vitamina D. La sustancia negra además tiene altas concentraciones de 1- α -hidroxilasa, el enzima que transforma la 25-OH-vitamina D en su forma activa y se ha sugerido que la vitamina D puede tener acciones autocrinas/paracrinas en el cerebro. La vitamina D también protege in vitro a neuronas mesencefálicas de agresiones experimentales similares al Parkinson²⁷ por lo que un aporte inadecuado crónico de 25-OH-vitamina D al cerebro podría conducir a daño o degeneración neuronal, con disfunción celular y mayor sensibilidad a toxas químicas o biológicas²⁸.

Un estudio longitudinal finlandés encontró que niveles bajos de vitamina D en sujetos no afectados de enfermedad de Parkinson se relacionaban con una mayor probabilidad de sufrir en el futuro esta enfermedad, después de ajustar por sexo, edad, estado civil, educación, consumo de alcohol grado de actividad física, tabaquismo, índice de masa corporal y mes de la extracción para realizar la determinación de vitamina D. En este trabajo, los individuos que no desarrollaron enfermedad de Parkinson tenían unos niveles plasmáticos de 25-OH-vitamina D de 16,72 ng/ml, frente a 15,52 ng/ml de los que desarrollaron la enfermedad ($p = 0,05$). El riesgo relativo de sufrir enfermedad de Parkinson entre el cuartil superior y el inferior de niveles de 25-OH-vitamina D fue 0,33 ($p = 0,05$) después de ajustar por los factores de confusión antes indicados, HTA y colesterolemia²⁹.

Se ha encontrado una mayor prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en pacientes con enfermedad de Parkinson que en controles sanos o en pacientes con enf. de Alzheimer, lo que no es sorprendente pues la enfermedad de Parkinson puede hacer que los pacientes tengan menos actividad física, menor exposición al sol³⁰ y menor ingesta de calcio y vitamina D lo que se traduce en menor densidad mineral ósea, menor capacidad física y mental y una mayor incidencia de caídas y fracturas, tanto globales como de cadera, que sujetos sanos de la misma edad y sexo³¹. En pacientes con enfermedad de Parkinson, tener un menor peso, menor ingesta de calcio y vitamina D, menor exposición al sol y niveles plasmáticos más bajos de 25-OH-vitamina D aumentan el riesgo de padecer una fractura de cadera durante el siguiente año³².

Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central caracterizada por una pérdida progresiva de motoneuronas en la corteza cerebral, tronco y médula espinal. Se ha encontrado que pacientes con ELA tienen menores niveles de 25-OH-vitamina D, y calcitriol, y mayores de PTH y calcio iónico que sujetos control y que, a lo largo de la enfermedad estas alteraciones aumentan³³.

Degeneración espinocerebelar

La degeneración espinocerebelar es un conjunto heterogéneo de síndromes neurodegenerativos, heredados o adquiridos, caracterizados por marcada disfunción cerebelar, bien aislada o acompañada de otras manifestaciones neurológicas. Un estudio encontró que estos pacientes tenían un índice de masa corporal menor que controles sanos, menor exposición al sol, menor masa mineral ósea, menores niveles plasmáticos de 25-OH-vitamina D, 1-25-OH vitamina D y PTHi, y cifras más altas de calcio iónico. A lo largo del seguimiento las cifras de PTHi, 25-OH-vitamina D, y 1,25-OH-vitamina D fueron descendiendo en los enfermos, mientras que aumentaba el calcio iónico. Además el descenso de masa mineral ósea era mayor en los pacientes que en los controles³⁴.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es un trastorno autoinmune que afecta más frecuentemente a adultos jóvenes, que se caracteriza por la destrucción de la mielina en el sistema nervioso central, produciendo áreas de desmielinización en la sustancia blanca. Las manifestaciones clínicas incluyen pérdida de agudeza visual, alteración de los movimientos oculares, parestesias, pérdida de sensibilidad, debilidad, disartria, espasticidad, ataxia y disfunción vesical. La forma clínica más habitual cursa con ataques recurrentes seguidos de recuperación parcial.

En la patogénesis de la esclerosis múltiple habría una susceptibilidad genética sobre la que actuarían factores ambientales. La incidencia de esclerosis múltiple es baja en los trópicos, y va aumentando conforme aumenta la latitud en ambos hemisferios. En Suiza, un país genéticamente homogéneo, la incidencia de esclerosis múltiple es mayor en zonas de menor altitud que en las de mayor altitud, y en Noruega la incidencia es mayor en el interior que en la costa. Se ha propuesto que un destacado factor ambiental que protegería de la esclerosis múltiple sería la vitamina D, adquirida mediante exposición al sol (lo que explica el gradiente de latitud en la incidencia de esclerosis múltiple, o la menor incidencia en las zonas suizas de mayor altitud, donde hay mayor exposición a la luz ultravioleta) o con la dieta (lo que explica la menor incidencia de esclerosis múltiple en la costa noruega respecto al interior, por

el mayor consumo de pescado, una importante fuente de vitamina D). Varios estudios han señalado la importancia de la exposición al sol en la infancia y adolescencia como factor que disminuye el riesgo de padecer esclerosis múltiple en la edad adulta. En un modelo animal de esclerosis múltiple, la encefalomyelitis autoinmune de los ratones, se vio que la vitamina D prevenía su aparición y enlentecía la progresión³⁵.

En una cohorte de casi 200.000 mujeres se encontró que la ingesta total de vitamina D al inicio del estudio se relacionaba inversamente con el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple, siendo el riesgo relativo del quintil de mayor ingesta de vitamina D comparado con el quintil inferior de 0,67, y las mujeres que tomaban suplementos de vitamina D, fundamentalmente en forma de multivitamínicos, tenían una reducción del 40% en el riesgo de padecer esclerosis múltiple³⁶.

Un trabajo con personal militar estadounidense en el que se estudió el efecto protector de los niveles plasmáticos de 25-OH-vitamina D sobre el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple encontró un 41% de descenso en el riesgo de esclerosis múltiple por cada 50 nmol/ml de 25-OH-vitamina D, y un 51% menos los individuos con niveles plasmáticos mayores 100nmol/l que los que tenían menos de 75 nmol/l³⁷.

La vitamina D podría actuar en la esclerosis múltiple debido a sus efectos inmunomoduladores. Varias células implicadas en la respuesta inmune, como macrófagos, células dendríticas y linfocitos T y B expresan el receptor de vitamina D y tienen actividad 1- α -hidroxilasa, por lo que pueden transformar la 25-OH-vitamina D en su forma activa.

Los pacientes con esclerosis múltiple tienen una elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D y reducción de masa mineral ósea. Esta reducción de la masa ósea puede estar en relación además de con los niveles bajos de vitamina D con el uso continuado de glucocorticoides, la inmovilización y posiblemente con la atrofia muscular. Además en la esclerosis múltiple el riesgo de fractura es mayor que en la población general. Un estudio en el que se pidió a pacientes con esclerosis múltiple que respondieran a un cuestionario al respecto encontró que, entre los que respondieron, un 15% padecía osteoporosis y un 17% osteopenia, y el 17% había tenido al menos un fractura después de los 13 años. Además, más de la mitad habían sufrido alguna caída en el último año³⁸. Otro estudio con mujeres postmenopáusicas que sufrían esclerosis múltiple encontró que estas tenían menores niveles de 25-OH-vitamina D y osteocalcina, y mayores de PTH y fosfatasa alcalina, así como menor densidad mineral ósea en columna vertebral lumbar y fémur que controles sanas. En este estudio casi el 10% de las pacientes con esclerosis múltiple tenía osteoporosis y un 38% osteopenia³⁹.

Vitamina D en las fórmulas de nutrición enteral

El contenido de calcio y vitamina D de las distintas fórmulas completas de nutrición enteral está regulado

en nuestro país⁴⁰ (tabla I). En la tabla II, se muestra la cantidad de calcio y vitamina D aportados por cada 100 kcal de las fórmulas más comúnmente usadas en nuestro medio (media \pm SD: 32.9 \pm 8.5 mg), así como la cantidad total de vitamina D para un aporte diario de 1500 kcal (493 \pm 128 mg) y de 2.000 kcal (658 \pm 171 mg). El 50% de las dietas de uso habitual en nutrición enteral, para una ingesta de 2.000 kcal/d, y el 90%, para una

ingesta de 1.500 kcal/d, aportan menos de 600 UI/d de vitamina D⁴¹.

Discusión

El aporte de vitamina D en las fórmulas enterales de uso más frecuente para una ingesta energética diaria de

Tabla II
Contenido en calcio y vitamina D de las fórmulas de nutrición enteral de uso frecuente en nuestro medio

	Kcal por por 100 ml	Vitamina D μ g/100 ml	Vitamina D UI/100 kcal	Vitamina D UI/1.500 kcal	Vitamina D UI/2.000 kcal
T Diet Plus Diabet IR	100	1	40	600	800
T Diet Plus Diabet NP	100	1	40	600	800
T Diet Estándar	100	1	40	600	800
T Diet Plus Energy	150	1,5	40	600	800
Supressi NP	125	1,2	38	576	768
T Diet Plus High Protein	125	1	32	480	640
Novasource Diabet	103	1	39	583	777
Novasource Diabet Plus	123	1	33	488	650
Isosource Fibra	103	1	39	583	777
Isosource Mix	109	1	37	550	734
Isosource Standard	100	1	40	600	800
Isosource Energy	160	1	25	375	500
Novasource GI Control	110	1	36	545	727
Isosource Protein Fibra	140	1	29	429	571
Isosource Protein	122	1	33	492	656
Glucerna	100	0,85	34	510	680
Glucerna 1.2	120	0,75	25	375	500
Glucerna 1.5	150	0,9	24	360	480
Glucerna Select	100	0,93	37	558	744
Ensure HN	100	0,73	29	438	584
Ensure Plus HN	151	1	26	397	530
Edanec	101	0,73	29	434	578
Edanec HN	100	0,8	32	480	640
Jevity	103	0,75	29	437	583
Jevity Hical	150	1	27	400	533
Osmolite HN	101	0,73	29	434	578
Osmolite HN Plus	121	1	33	496	661
Ensure con Fibra	103	0,68	26	396	528
Jevity Plus	120	1	33	500	667
Jevity Plus HP	130	0,9	28	415	554
Nutrison Advanced Dison	100	0,7	28	420	560
Nutrison Advanced Dison Low Energy	75	0,53	28	424	565
Nutrison Advanced Cubison	100	0,7	28	420	560
Nutrison Neutro	100	1	40	600	800
Nutrison	100	0,7	28	420	560
Nutrison Multifibre	103	1	39	583	777
Nutrison Low Sodium	100	0,7	28	420	560
Nutrison Energy	150	1,5	40	600	800
Nutrison Energy Multifibre	153	1,5	39	588	784
Nutrison Low Energy Multifibre	75	0,53	28	424	565
Nutrison Protein Plus Multifibre	125	0,88	28	422	563
Nutrison Protein Plus	125	0,88	28	422	563
Diben Estándar	100	1,1	44	660	880
Fresubin Original (Neutro)	100	1	40	600	800
Fresubin Original (Vainilla)	100	2	80	1.200	1.600
Fresubin Original Fibre	100	1	40	600	800
Fresubin Energy Easybag	150	1	27	400	533
Fresubin HP Energy	150	1	27	400	533
Dietgrif Diabético	100	0,6	24	360	480
Dietgrif MCT	100	0,75	30	450	600
Dietgrif Estándar	100	0,75	30	450	600
Dietgrif Estándar Fibra 85/15	100	0,75	30	450	600
Dietgrif Estándar Fibra 60/40	100	0,75	30	450	600
Dietgrif Energético	150	0,75	20	300	400
Dietgrif Polipeptídico	100	0,75	30	450	600
Dietgrif Hiperproteico	106	0,75	28	425	566

1.500-2.000 kcal, oscila entre 300 y 1.600 UI/d. Sin embargo, conseguir unos niveles iguales o superiores a 30 ng/ml de 25(OH)D puede requerir un aporte diario de 1.500-2.000 UI y una cantidad dos o tres veces mayor si existe deficiencia previa o el paciente recibe tratamiento con glucocorticoides, anticonvulsivantes o antiretrovirales hasta un límite superior de seguridad de 4.000-10.000 UI/d.⁴² por lo que la cantidad administrada de vitamina D a pacientes en fases avanzadas de enfermedad neurológica, donde es difícil e improbable la exposición solar, puede resultar claramente insuficiente si tenemos en cuenta que el incremento esperado en la concentración sanguínea de 25(OH)D por cada 100 UI de vitamina D₃ administrada es de 1 ng/ml¹⁵.

Por otra parte, son numerosos los trabajos que demuestran una asociación entre vitamina D y algunos factores de riesgo vascular como son la diabetes, la HTA y factores inflamatorios vasculares. La demencia vascular está causada por un daño cerebral de origen vascular (isquémico y/o hemorrágico) y por tanto su evolución está relacionada principalmente con el desarrollo de nuevos eventos cerebrovasculares. Si hay evidencia de que adecuados niveles séricos de 25(OH)D disminuyen la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentan la sensibilidad insulínica y regulan positivamente la musculatura vascular²⁶, disminuyendo así la incidencia de ictus²², éstos podrían también reducir el riesgo de desarrollo y progresión de demencia vascular. En un reciente trabajo, Buell y cols.²³, midieron en 318 ancianos los niveles de vitamina D y demostraron una fuerte asociación entre la insuficiencia y deficiencia de ésta y la presencia de demencia y de signos de enfermedad cerebrovascular en la RMN.

Aunque cada vez más estudios relacionan el déficit de vitamina D con los ictus y el tratamiento de éstos con vitamina D parece prometedor, pocos estudios han conseguido relacionar la ingesta de vitamina D con disminución del riesgo cardiovascular y en concreto de los ictus. El pequeño número de ensayos clínicos sobre el efecto de la suplementación con vitamina D sobre la función cardiovascular tampoco han tenido resultados concluyentes.

En 2007 se publicó un meta-análisis de 18 ensayos clínicos con más de 57.000 pacientes en el que la suplementación con 528 IU de vitamina D redujo la mortalidad por cualquier causa de forma significativa, pero sin poder analizarse el efecto sobre la mortalidad por causa específica⁴³.

Recientemente se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado en 36.282 mujeres a las que se administraron 1.000 mg de carbonato de calcio y 400 UI de vit. D₃ durante una media de 7 años. Durante este período se observó una disminución no significativa de la mortalidad general más evidente en la mortalidad por ictus y por cáncer aunque sin llegar tampoco a ser significativa. Estos resultados podrían atribuirse al mal cumplimiento terapéutico y al tratamiento concomitante con calcio⁴⁴.

Trivedi y cols., tampoco encontraron efecto significativo de la suplementación con vitamina D en la incidencia de eventos cerebrovasculares⁴⁵ y un metaanálisis

más reciente, de 51 ensayos clínicos, tampoco demuestra efecto beneficioso significativo de la suplementación con vitamina D sobre la mortalidad general, el infarto ni los ictus, aunque estos ensayos clínicos no tenían como objetivo valorar la mortalidad¹¹.

Por lo que respecta a los pacientes con enfermedad de Parkinson, un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo encontró una reducción del número de fracturas no vertebrales en pacientes tratados con 1 α -hidroxivitamina D₃ frente al grupo control⁴⁶. Otro ensayo clínico mostró que la exposición regular a la luz solar de pacientes con enfermedad de Parkinson lograba, en dos años, aumentar la densidad mineral ósea, la 25-OH-vitamina D en plasma y la fuerza muscular, así como disminuir las fracturas de cadera³³.

El tratamiento con vitamina D podría reducir la pérdida de masa mineral ósea en pacientes con esclerosis múltiple y deficiencia de vitamina D, y reducir la incidencia de fracturas. Se ha visto que dosis altas de vitamina D consiguen niveles plasmáticos apropiados de 25(OH)D y son bien tolerados⁴⁷, pero queda por responder la cuestión de si el tratamiento con vitamina D podría mejorar la evolución de los pacientes con esclerosis múltiple⁴⁸. Una reciente revisión de la colaboración Cochrane sólo incluyó un trabajo, en el que se encontró alguna evidencia de beneficios potenciales del tratamiento en cuanto a tasa de recaídas, escalas de discapacidad, y parámetros inmunes, pero se consideró un trabajo con poca potencia y alto riesgo de sesgos que limitan su aplicabilidad⁴⁹.

De todo ello se deduce que la deficiencia de vitamina D se propugna como una prometedora diana terapéutica en la población anciana con deterioro cognitivo y otras enfermedades neurodegenerativas en los que la exposición solar está comprometida. Se necesitan más estudios controlados para averiguar cual es la dosis adecuada de vitamina D en estos pacientes. Sugerimos que el contenido en vitamina D probablemente debería ser reconsiderado en las fórmulas de nutrición enteral, que, a la luz de las publicaciones recientes, aparecen como claramente insuficientes para aportes energéticos estándar (1.500-2.000 kcal).

Agradecimientos

A Pilar Sánchez Vera, responsable del Departamento Técnico de Vegenat S.A. por su inestimable colaboración en la realización del presente trabajo.

Referencias

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357 (3): 266-281.
2. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 2006; 78 (5): 257-270.
3. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55 (2): 234-239.

4. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Wason-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (1): 18-28.
5. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (2): 471-478.
6. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81 (3): 353-373.
7. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (6): 1586-1591.
8. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49 (5): 1063-1069.
9. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117 (4): 503-511.
10. Poole KE, Loveridge N, Barker PJ et al. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke* 2006; 37 (1): 243-245.
11. Elamin MB, bu Elnour NO, Elamin KB et al. Vitamin d and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1931-1942.
12. Murad MH, Elamin KB, bu Elnour NO et al. The Effect of Vitamin D on Falls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011.
13. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (2): 265-269.
14. Rodríguez Sangrador M, Beltrán de Miguel B, Cuadrado Vives C, Moreiras Tuni O. Comparative analysis of vitamin D status and solar exposition habits in adolescent and elderly Spanish Women. The Five Countries Study (OPTIFORD Project). *Nutr Hosp* 2011; 26 (3): 609-13.
15. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for vitamin D and calcium. A Catharine Ross CLTALYAHBD, editor. www.iom.edu/Activities/Nutrition/DRIVitDCalcium.aspx. 1-1132. 2011. Institute of Medicine. Ref Type: Electronic Citation.
16. Gómez-Busto F, Andia V, Ruiz de AL, Frances I. [Approach to dysphagia in advanced dementia]. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009; 44 (Suppl. 2): 29-36.
17. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13 (3): 100-105.
18. Ito S, Ohtsuki S, Nezu Y, Koitabashi Y, Murata S, Terasaki T. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ enhances cerebral clearance of human amyloid- β peptide(1-40) from mouse brain across the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS* 2011; 8 (1): 20.
19. Annweiler C, Schott AM, Allali G et al. Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. *Neurology* 2010; 74 (1): 27-32.
20. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 2010; 170 (13): 1135-1141.
21. Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology* 2010; 74 (1): 33-41.
22. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE et al. Low vitamin d levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke* 2008; 39 (9): 2611-2613.
23. Buell JS, wson-Hughes B, Scott TM et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 2010; 74 (1): 18-26.
24. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15 (3): 188-197.
25. Messenger W, Nielson CM, Li H et al. Serum and dietary vitamin D and cardiovascular disease risk in elderly men: A prospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011.
26. Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 2009; 338 (1): 40-44.
27. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Feron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 (Suppl. 1): S265-S277.
28. Newmark HL, Newmark J. Vitamin D and Parkinson's disease—a hypothesis. *Mov Disord* 2007; 22 (4): 461-468.
29. Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Saaksjarvi K, Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67 (7): 808-811.
30. Evatt ML, Delong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008; 65 (10): 1348-1352.
31. Bou-Raya S, Helmii M, bou-Raya A. Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease. *Age Ageing* 2009; 38 (6): 675-680.
32. Sato Y, Kaji M, Tsuru T, Oizumi K. Risk factors for hip fracture among elderly patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2001; 182 (2): 89-93.
33. Sato Y, Iwamoto J, Honda Y. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17 (1): 22-26.
34. Sato Y, Honda Y, Asoh T, Iwamoto J. Longitudinal study of bone and calcium metabolism and fracture incidence in spinocerebellar degeneration. *Eur Neurol* 2006; 56 (3): 155-161.
35. Hayes CE, Cantorna MT, DeLuca HF. Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 216 (1): 21-27.
36. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62 (1): 60-65.
37. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296 (23): 2832-2838.
38. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73 (17): 1394-1398.
39. Terzi T, Terzi M, Tander B, Canturk F, Onar M. Changes in bone mineral density and bone metabolism markers in premenopausal women with multiple sclerosis and the relationship to clinical variables. *J Clin Neurosci* 2010; 17 (10): 1260-1264.
40. Ministerio de Sanidad y Consumo. REAL DECRETO 1091/2000, de 9 de junio, por el que se aprueba la Reglamentación técnico-sanitaria específica de los alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales. [B.O.E.], 20732-20736. 10-6-2000. Madrid. Ref Type: Generic.
41. Fuente. Vademecum internacional. www.vademecum.es/productos [51]. 2011. UBM Médica Spain S.A. Ref Type: Electronic Citation.
42. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911-1930.
43. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167 (16): 1730-1737.
44. LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G 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 (5): 559-567.
45. 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 (7387): 469.
46. Sato Y, Manabe S, Kuno H, Oizumi K. Amelioration of osteopenia and hypovitaminosis D by 1 α -hydroxyvitamin D₃ in elderly patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66 (1): 64-68.
47. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D₃ in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007; 86 (3): 645-651.
48. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132 (Pt 5): 1146-1160.
49. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Asokan GV, Robak EW, Whamond L. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12): CD008422.