

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y SU ASOCIACIÓN CON
DESEMPEÑO COGNITIVO EN PACIENTES ANCIANOS MEXICANOS
DE LA COMUNIDAD**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GERIATRÍA**

**PRESENTA:
ISRAEL DE JESÚS GARCÍA MUÑOZ**

**TUTOR:
ANA PATRICIA NAVARRETE REYES**

México D.F., 1 de Agosto 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I.	Introducción	4
II.	Marco teórico	6
III.	Planteamiento del problema	10
IV.	Justificación	10
V.	Objetivos	11
VI.	Metodología	12
VII.	Consideraciones éticas	15
VIII.	Análisis	15
IX.	Resultados	15
X.	Discusión	19
XI.	Conclusiones	22
XII.	Bibliografía	23

INTRODUCCIÓN

La vitamina D ha dejado de ser considerada sólo como un nutrimento y en la actualidad se conoce que es sistema hormonal esteroideo complejo que participa en diversos procesos endócrinos relacionados con el metabolismo mineral y óseo del calcio y el fósforo; así como en la modulación de la respuesta inflamatoria, en mecanismos de diferenciación celular, la síntesis de fibras musculares, la maduración y la supervivencia en varios sistemas celulares que se encuentran relacionados con los procesos de envejecimiento y en la etiopatogenia de diversos síndromes geriátricos como la sarcopenia, las caídas y fracturas (**Bishoff-Ferrari, H.A. et al**). También, recientemente se ha descubierto su papel como un neuroesteroide activo y como parte de una gran familia de ligandos (testosterona, estrógenos, corticoesteroides, hormonas tiroideas y vitamina A) con señalización y receptor intranuclear con actividad a nivel cerebral. (**Harms, L. R. et al**).

La vitamina D tiene funciones clásicas bien conocidas, relacionadas al metabolismo del calcio y mineral óseo. En el intestino participa en los procesos de absorción de calcio y fósforo, promoviendo su paso a través de transportadores específicos de la membrana luminal del enterocito y su expulsión por la membrana basocelular. En las glándulas paratiroides, la vitamina D suprime la traducción del gen de la paratohormona e incrementa la expresión de los receptores de ésta. A nivel renal, la vitamina D estimula la reabsorción tubular distal del calcio y acelera su transporte dependiente de paratohormona. (**De Luca H. F. et al**).

Además, se han encontrado otras funciones definidas como no clásicas de la vitamina D con efecto en la supresión del crecimiento celular a través del arresto del ciclo celular y evitando el paso de la fase G0 a la G1, así como la disminución de la actividad de las prostaglandinas en el crecimiento celular. Algunos estudios epidemiológicos han mostrado una fuerte asociación entre deficiencia de vitamina D y una alta prevalencia de cáncer de mama, colon y próstata. También, en la última década se han encontrado efectos en la modulación de la respuesta inmune por medio de la participación de la vitamina D en la diferenciación de monocitos y macrófagos, las células presentadoras de antígenos, células dendríticas, linfocitos y en la tolerancia de órganos trasplantados. (**Christakos S. et al**).

El sistema hormonal de la vitamina D está formado por diferentes metabolitos que incluyen precursores de la síntesis cutánea y componentes dietéticos hasta el metabolito más activo, el 1-25 dihidroxivitamina D o calcitriol. Es el calcitriol que va a actuar sobre los receptores de los diferentes órganos diana en intestino, hueso, riñón, paratiroides y sistema inmunológico **(Bikle, D. et al)**. Las personas de 70 años o más presentan una disminución cercana al 70% en la producción de vitamina D como consecuencia de la reducción del 7,8 dihidrocolesterol epidérmico, la cual se encuentra asociada a la disminución en la exposición solar que es indispensable para su biotransformación. **(Van der Wielen R. P. et al)**.

Actualmente, se reconoce a la 25 hidroxivitamina D como el metabolito circulante más importante y el mejor indicador del estado de los depósitos corporales de la vitamina D. **(Ringe et al)**. Sin embargo, aún existe controversia respecto a cuáles son las cifras de 25-hidroxivitamina D que deben considerarse como valores normales. Se han definido los niveles de normalidad con base exclusiva a la salud ósea, por lo que niveles de 25-hidroxivitamina D inferiores a 5 ng/ml inducen osteomalacia y que valores entre 5 y 10 ng/ml se asocian a hiperparatiroidismo secundario **(Vieth R. et al)**.

Diversos estudios observacionales han sugerido una asociación entre los niveles bajos de vitamina D y debilidad muscular en ancianos. Los niveles < 20 ng/ml se han asociado con pobre función muscular medida a través de la fuerza muscular de las extremidades inferiores y del balance de la marcha. La vitamina D está involucrada en la síntesis de las fibras musculares, particularmente de las tipo II, y en las concentraciones de calcio sarcoplásmico que son indispensables para la contracción muscular. Además, existe evidencia de la relación entre la acción de la vitamina D y la función muscular mediada por el receptor de vitamina D (VDR) a nivel mitocondrial evaluada por espectroscopia por resonancia magnética. **(Bishoff-Ferrari, H.A. et al)**.

Algunos autores y la Sociedad Americana de Geriátrica consideran que se deben mantener niveles de 25-OH vitamina D entre 30 y 50 ng/ml (75 a 125 nmol/l) con fines de salud ósea, muscular y disminución del riesgo de caídas. Los niveles o concentraciones óptimas de 25-OH vitamina D para otras asociaciones como cáncer, enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo no se han establecido aún. **(Dawson-Hughes B. et al)**. Los valores previamente descritos se adaptan aceptablemente al criterio estadístico cuando se miden los valores de vitamina D en población joven y sana, pero nos son adecuados y se superponen en un porcentaje elevado cuando se evalúan en población anciana. **(Van der Wielen R. P. et al)**.

MARCO TEÓRICO

Fisiología y metabolismo de la vitamina D a nivel cerebral

Diversos estudios realizados en ciencia básica y experimental durante la última década han ayudado a comprender la participación de la vitamina D en el desarrollo y funcionamiento a nivel cerebral. Así, se ha podido establecer la distribución del receptor de la vitamina D y de la enzima (1 α -hidroxilasa CYP227B1) involucrada en la conversión de su forma activa, en diversas regiones cerebrales. **(Eyles D. W. et al).**

La mayor densidad y expresión del receptor de la vitamina D a nivel cerebral se ha encontrado en el puente, mesencéfalo, cerebelo, tálamo, hipotálamo, ganglios basales, hipocampo (particularmente en neuronas piramidales de CA1 y CA2), bulbo olfatorio, corteza orbital y cíngulo. **(Melcangi R.C. et al).**

En los últimos años se ha descrito también la influencia de la vitamina D en diversos procesos a nivel cerebral como la neurogénesis, la homeostasis del calcio, la expresión de factores neurotróficos como el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el factor de crecimiento glial derivado de neutrófilos (GDNF) y el aclaramiento de la proteína β amiloide **(Masoumi A. et al)**. Asimismo, existe evidencia de que la vitamina D tiene un efecto protector en neuronas in vivo y de que la administración sistémica de calcitriol incrementa los niveles de antioxidantes endógenos, como la vía cerebral del glutatión. **(Chen K. B.).**

El efecto protector también se ha relacionado con el bloqueo de la recaptura de especies reactivas de oxígeno, como el peróxido de hidrógeno, y la protección contra la excitotoxicidad mediada por glutamato, lo anterior a través de la regulación de receptores-canales que permiten el flujo de calcio intracelular. **(Alexianu M.E. et al)**. Además se ha encontrado evidencia de un posible papel de la vitamina D como agente protector de neuronas y vías dopaminérgicas en contra del 6-hidroxidopamina, neurotoxina involucrada en la lesión y daño a neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas.

En cuanto al daño por elevaciones crónicas por glucocorticoides que provocan atrofia neuronal y muerte celular, se ha encontrado que la vitamina D antagoniza el efecto inhibitorio de los esteroides en la diferenciación celular de las neuronas del hipocampo (estructura importante para la cognición y particularmente para la memoria) **(Obradovic D. et al).**

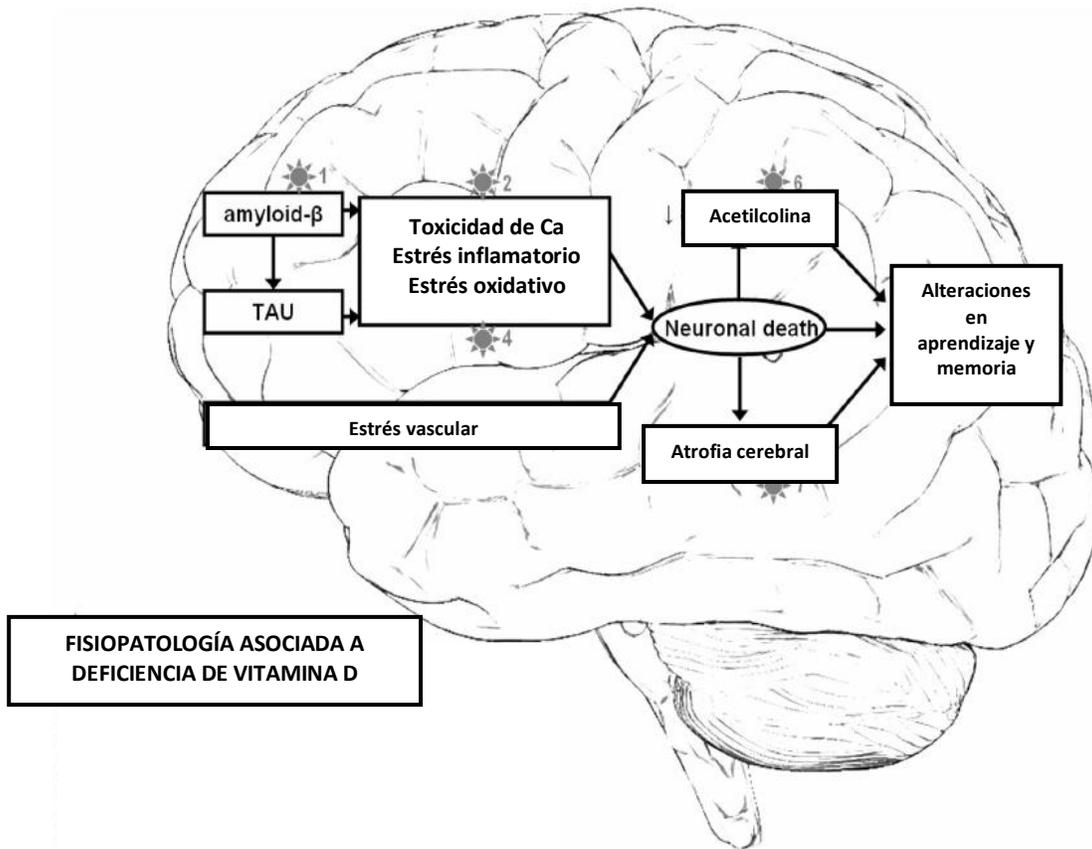


Figura 1. Fisiopatología asociada a la deficiencia de vitamina D en el sistema nervioso central

Deficiencia de vitamina D y su relación con enfermedades neurodegenerativas

La vitamina D es un importante modulador en el desarrollo del cerebro en etapa embrionaria y la deficiencia de ésta durante la etapa prenatal se ha asociado con padecimientos psiquiátricos en la etapa adulta como esquizofrenia y autismo en estudios epidemiológicos. **(McGrath J. et al)**.

Asimismo, se ha asociado la deficiencia de la vitamina D con incremento del riesgo de desarrollar esclerosis múltiple **(Munger K. L. et al)**. A pesar de que se desconoce el mecanismo principal por el que podría tener un efecto neuroprotector o modulador de la respuesta inflamatoria, se sabe que la 1-25 OH vitamina D tiene un efecto inmunosupresor a nivel cerebral que limita la respuesta inflamatoria por medio de la supresión de la actividad de los macrófagos en respuesta a los liposacáridos y las endotoxinas bacterianas. **(Garcion E. et al)**

Algunos estudios epidemiológicos también han encontrado una asociación entre la deficiencia de la vitamina D y el incremento en el riesgo para el desarrollo de enfermedad de Parkinson **(Evatt ML. et al)**. En una cohorte de adultos de edad media y ancianos se encontró que los niveles séricos normales altos de 25-OH vitamina D se asociaron con la reducción en el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson en las décadas subsecuentes. **(Knekt P. et al)**.

Vitamina D, cognición y riesgo de Demencia

En los últimos 5 años se ha acumulado la evidencia de probables beneficios en la cognición de la vitamina D, sin embargo no existe un consenso universal del punto de corte que se debe tomar de los niveles séricos de 25-OH vitamina D para dicha asociación.

Los posibles efectos neuroprotectores de la vitamina D en enfermedades neurodegenerativas, como la Enfermedad de Alzheimer, están presentes en algunos estudios epidemiológicos que han mostrado que los niveles séricos bajos de esta vitamina están asociados con alteraciones cognitivas, particularmente con alteración de las funciones ejecutivas **(Annweiler C. et al 2009 y Etgen T. et al 2012)**

Se ha observado también que la ingestión mayor de 800 unidades (U) al día de vitamina D (a través del consumo de alimentos o la suplementación) está asociada a mejor función cognitiva y a disminución del riesgo de presentar enfermedad de Alzheimer tras 5 y 7 años de seguimiento en participantes ancianos de países europeos. **(Annweiler C. et al 2012)**.

Una revisión sistemática que agrupó 25 estudios transversales encontró que los niveles séricos bajos de vitamina D estaban asociados estadísticamente con peores desempeños en pruebas cognitivas y con la frecuencia de demencia, en 4 estudios prospectivos que agrupó con seguimiento entre 4 a 7 años se encontró que los participantes con menores niveles de vitamina D tenían mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo en el tiempo de seguimiento. **(Van der Schafts J. et al)**.

Un metanálisis reciente que evaluó 4 estudios encontró que los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen niveles séricos menores de 25-OH vitamina D comparados con grupos controles sin la enfermedad (8-6.2 nmol/L, 95% CI -10.6 a -1.8) sin heterogeneidad en los estudios ($I^2 < 0.01$; $p = 0.53$). **(Balion C. et al)**.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La deficiencia de vitamina D y el bajo desempeño cognitivo están asociados a desenlaces desfavorables para la salud en los adultos mayores como dependencia, pérdida de la autonomía, sarcopenia, desnutrición y síndrome de caídas (con sus consecuencias asociadas a éste último incluyendo fractura de cadera y traumatismo craneoencefálico).

Los estudios en relación a una posible asociación entre la deficiencia de vitamina D y el bajo desempeño cognitivo son poco concluyentes y heterogéneos en cuanto a la inclusión de diversos grupos etarios, los inmunoensayos utilizados para la medición de los niveles séricos de vitamina D, los puntos de corte usados, y el uso de pruebas cognitivas, además de que éstas últimas no se ajustan a la edad o la escolaridad de los participantes. Tampoco se han tomado en cuenta de forma sistemática variables de índole geriátrico en el ajuste de los modelos de regresión de estos estudios como la depresión y la funcionalidad, de los individuos) que pueden interferir con la interpretación de los resultados.

JUSTIFICACIÓN

Dada la evidencia contradictoria en este tema, el contribuir con nuevos estudios que involucren una población homogénea (sólo adultos mayores), que incluyan variables geriátricas relevantes como la depresión, (que es una variable interviniente en el desempeño o comportamiento cognitivo) y que utilicen pruebas de evaluación cognitiva ajustadas la edad y la escolaridad de los participantes podrán esclarecer el panorama y mostrar mayor evidencia al respecto.

OBJETIVOS

Primario

- Evaluar si existe una asociación entre la deficiencia de vitamina D y el bajo desempeño cognitivo en los pacientes de la cohorte de Coyoacán.

Secundarios

- Describir la frecuencia de deficiencia de vitamina D en esta cohorte.
- Describir si existe una asociación entre la presencia de comorbilidades específicas (diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hipertensión arterial sistémica, cáncer y evento vascular cerebral, etc) y la de variables de índole geriátrico como: síntomas depresivos, discapacidad [por actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y actividades instrumentadas de la vida diaria (AIVD)] y estado nutricional evaluado con el *Mini-Nutritional Assessment* (MNA) con el bajo desempeño cognitivo.

METODOLOGÍA

Estudio transversal anidado en el Estudio Mexicano de Marcadores Nutricionales y Psicosociales de Fragilidad (conocido también como la Cohorte de Coyoacán).

Descripción del estudio dentro de cohorte de Coyoacán

Los participantes del estudio son un subgrupo (n= 245) de sujetos del Estudio Mexicano de Marcadores Nutricionales y Psicosociales de fragilidad (Estudio de la Cohorte de Coyoacán).

Esta cohorte incluyó a 1124 ancianos de 70 y más años con el objetivo de evaluar las determinantes nutricionales y psicosociales de la fragilidad en una población mexicana de ancianos residentes de la comunidad. El reclutamiento se realizó a través de un muestreo aleatorio estratificado por edad y sexo y confinado a la delegación Coyoacán (una de las 16 delegaciones del Distrito Federal).

Los datos iniciales fueron recolectados en 2 fases entre abril del 2008 y julio de 2009.

La primera fase consistió en una evaluación a través de la aplicación de un cuestionario estandarizado aplicado por personal previamente capacitado obteniéndose datos que incluyeron factores sociodemográficos (edad, sexo, red social, escolaridad y situación laboral) y condiciones de salud (estado cognitivo, funcionalidad, enfermedades crónicas, hábito tabáquico, consumo de alcohol, autorreporte de salud, autoestima y síntomas depresivos); además de la toma de muestras de sangre para realizar análisis de laboratorio.

La segunda fase consistió en una evaluación por un grupo interdisciplinario estandarizado, que incluía un médico, un nutriólogo y un odontólogo para la realización de una evaluación geriátrica integral.

El protocolo de este estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y se registró en la subdirección de investigación con la clave GER 424-10/12-1.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Sujetos de la cohorte de Coyoacán que cuenten con:

- Evaluación cognitiva que incluya el mini examen del estado mental de Folstein (MMSE) (**Folstein M.F. et al**) y el examen de Isaacs (IST) (**Isaacs B. et al**).
- Medición de los niveles séricos de vitamina D.
- Datos sobre escolaridad de los participantes.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

DEPENDIENTE:

El desempeño cognitivo bajo se determinó mediante la aplicación de 2 pruebas: el mini examen del estado mental de Folstein (MMSE) (**Folstein M.F. et al**), una prueba cognitiva global de tamizaje cuyo puntaje oscila entre 0 y 30 puntos; y el examen Isaacs (IST) (**Isaacs B. Et al**) que evalúa la fluidez verbal en 30 segundos en varias categorías semánticas (ciudades, frutas, animales y colores). Ambas pruebas de tamizaje cognitivo fueron ajustadas por escolaridad, género y edad de acuerdo a los puntos de corte previamente descritos en esta misma cohorte. (**Mokri H. et al**).

De acuerdo al puntaje total en cada una de las pruebas se establecieron cuartiles de desempeño cognitivo. Los pacientes que se encontraban en la cuartila más bajo de ambas pruebas fueron los que se consideraron como aquellos con bajo desempeño cognitivo y el resto de la muestra con desempeño cognitivo normal.

INDEPENDIENTES:

La deficiencia de vitamina D se definió como valores séricos de 25 OH vitamina D < 75 nmol/L ó < 30 ng/ml.) según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Geriátría. (**American Geriatrics Society Workgroup on vitamin D supplementation for older adults**).

Covariables

- **Las variables sociodemográficas** incluyeron edad (años), sexo, escolaridad (años), y estado marital (con o sin pareja).
- Los participantes se interrogaron en cuanto a si tenían o no el diagnóstico médico de alguna de las siguientes enfermedades: infarto agudo al miocardio, evento cerebral vascular, hipertensión arterial, cáncer, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y enfermedad tiroidea. El número de patologías fueron sumadas en un índice donde un mayor puntaje representaba mayor comorbilidad.
- **El estado nutricional fue** evaluado a través de la *Mini-nutritional Assessment (MNA)*(Guigoz Y. et al), la puntuación de esta prueba oscila entre 0 y 30, las puntuaciones menores traducen peor estado nutricional.
- **Los síntomas depresivos** fueron evaluados a través de la *Geriatric Depression Scale (GDS)* (Yesavage J.A. et al) en su versión de 15 reactivos. Esta escala tienen un puntaje máximo posible de 15, aquellos sujetos con puntuaciones > 5 fueron considerados como positivos para la presencia de síntomas depresivos.
- Dos medidas de **discapacidad** fueron consideradas, la discapacidad para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) (Katz S.) y aquella para las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) (Lawton M.P.). Para las AIVD los participantes reportaron su capacidad de llevar a cabo 8 actividades que se ajustaron por sexo: uso de teléfono, realización de compras, finanzas, consumo de medicamentos, transporte, lavandería, cocina, y cuidado del hogar. Para las ABVD los sujetos fueron interrogados en cuanto a su capacidad de realizar las siguientes actividades: baño, vestido, uso de sanitario, transferencias, continencia y alimentación. Para cada dominio de discapacidad, si el sujeto reportó incapacidad para realizar alguna de las actividades sin ayuda se le consideró con discapacidad para ABVD o AIVD.
- Se determinó también **la temporalidad** en la que tomó la muestra de **25-OH vitamina D** (ya fuese en el invierno o no).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio clasifica como una investigación sin riesgo de acuerdo con el título segundo, capítulo 1, artículo 17, sección II del reglamento de la ley general de salud (Diario Oficial de la Federación del 6 de enero de 1987) por lo que no amerita enmienda alguna del comité de ética local.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó descripción de las variables como medidas de tendencia central (medias, medianas, proporciones con sus respectivas desviaciones estándar). Se utilizó chi cuadrada o prueba de t de student para el análisis de las variables según su naturaleza. Las pruebas estadísticas se analizaron considerando una p significativa de .05 y se estimaron intervalos de confianza (IC) del 95%. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS para Windows (SPSS Inc., Chicago., IL, versión 20).

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra final de 245 sujetos (Figura 2). La edad media de los participantes fue de 79.1 años (DE 6.1), y el 54.3 % eran mujeres (n=133). La minoría de los pacientes, 17.4% (n=42) no tenían pareja y la escolaridad media en años fue de 6.71 (DE 5.34).

La enfermedad crónica más frecuente fue la hipertensión arterial (58.4 %, n=143) seguida de la dislipidemia (34.6%, n=83). Los síntomas depresivos estuvieron presentes en 15.9 % de los pacientes (n=39), mientras que la discapacidad para las AIVD y aquella para las ABVD se encontró presente en 49% (n=120) y 30.3 % (n=73) respectivamente. La concentración media de 25-OH vitamina D en suero fue de **58.8 nmol/L (23.55 ng/ml)** y su deficiencia se encontró en 82.1 % de los participantes (n=183). Sólo el 38 % (n=93) tuvieron niveles séricos de 25-OH vitamina D por debajo de **50 nmol/l (20 ng/ml)**.

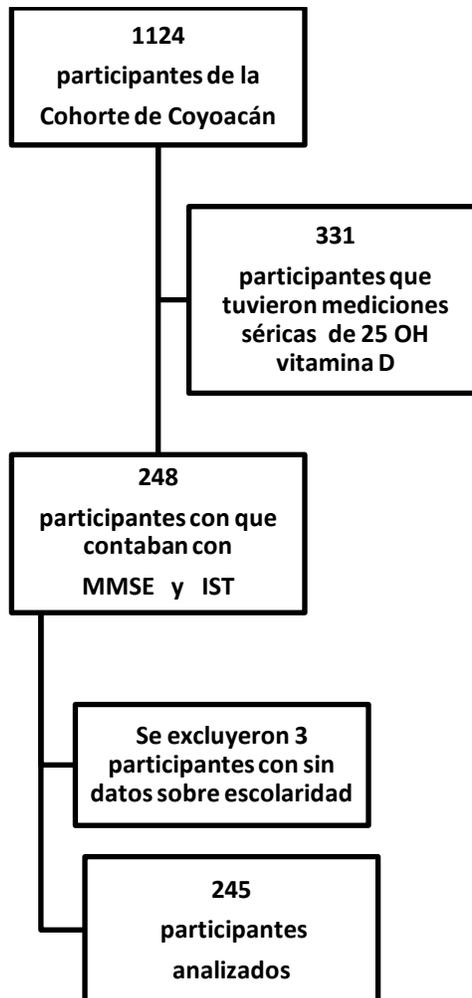


Figura 2. Pacientes excluidos y participantes del estudio.

La media del MMSE fue de 22.3 mientras que la del IST fue de 37. Se encontró bajo desempeño cognitivo en el 9 % (n=22) de los participantes.

No existieron diferencias en cuanto a la frecuencia de desempeño cognitivo bajo entre los pacientes con deficiencia de 25-OH vitamina D y aquellos con niveles normales. La hipertensión arterial, los síntomas depresivos y la discapacidad para ABVD fueron más frecuentes en los pacientes con desempeño cognitivo bajo, sin embargo estas diferencias no alcanzaron significancia estadística (Tabla 2).

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA	
Edad en años (DE)	79.09 (± 6.09)
Sexo Femenino, n (%)	133 (54.3)
Escolaridad en años (DE)	6.71 (+5.34)
Enfermedades crónicas, n (%)	143 (58.4)
<i>Hipertensión</i>	83 (34.6)
<i>Hipercolesterolemia</i>	42 (17.6)
<i>Hipertrigliceridemia</i>	61 (25)
<i>Diabetes Mellitus</i>	
Estado nutricional media de MNA (DE)	25.23 (+ 2.98)
Síntomas depresivos (GDS > 5), n (%)	39 (17.4)
Discapacidad por AIVD, n (%)	120 (49.0)
Discapacidad por ABVD, n (%)	73 (30.3)
Bajos niveles de vitamina 25 OH vitamina D (< 75 nmol/L) n, (%)	199 (81.2)

Tabla 1. Características generales de la muestra.

VARIABLE	BAJO DESEMPEÑO COGNITIVO N=22	DESEMPEÑO COGNITIVO NORMAL N=223	P
Edad (años), media y DE	77.28+ 5.16	79.26 + 6.16	.146
Mujeres, n (%)	10 (45.5)	123 (55.2)	.383
Sin pareja, n (%)	5 (22.7)	37 (16.8)	.553
Escolaridad (años), media + DE	6.82 +3.88	6.70 + 5.47	.901
Hipertensión, n (%)	16 (72.7)	127 (57)	.179
Hipercolesterolemia, n(%)	9 (40.9)	74 (33.9)	.639
Diabetes Mellitus, n (%)	6 (27.3)	55 (24.8)	.799
Hipertrigliceridemia, n (%)	3 (14.3)	39 (18)	.999
Suma de 8 enfermedades, media +DE	1.77 + 1.19	1.56 + 1.28	.478
MNA, media+ DE	24.18 + 4.46	25.33 + 2.78	.247
Síntomas depresivos (GDS >5), n (%)	6 (30.0)	33 (16.2)	.128
Discapacidad por ABVD, n (%)	9 (42.9)	64 (29.1)	.216
Discapacidad por AIVD, n (%)	9 (40.9)	111 (49.8)	.506
Muestras tomada en invierno, n (%)	9 (40.9)	66 (29.6)	.332
25 OH vitamina D < 75 nmol/L, n (%)	16 (72.7)	183 (82.1)	.266

Tabla 2. Comparación entre los grupos de desempeño cognitivo

DISCUSIÓN

En este estudio de ancianos mexicanos de la comunidad no se identificó una asociación entre la deficiencia de 25-OH vitamina D y el desempeño cognitivo bajo. Diversas causas que oscilan entre cuestiones fisiopatológicas y características metodológicas puede sustentar esta falta de asociación.

Por ejemplo, a pesar de que la proporción de ancianos con deficiencia de vitamina D en este estudio es mayor al 80% según la definición de trabajo, cuando se consideran definiciones alternas, como aquella < 50 nmol/L, se encontró que la deficiencia estuvo presente en el 38.8%.

Poco sabemos de la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en Latinoamérica sin embargo, una revisión sistemática realizada en el 2011 encontró que la mayoría de los países de Latinoamérica y el Caribe con datos disponibles sobre este aspecto tienen prevalencias entre 10 y 39% de deficiencia de vitamina D cuando ésta se define como niveles séricos < 50 nmol/L. **(Brito A, et al)** Lo anterior contrasta con algunas de las prevalencias reportadas en otras latitudes; en el *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) del 2005-2006, 41.6% de los adultos participantes tenían niveles de vitamina D < 50 nmol/L en los Estados Unidos de Norte América (E.E.U.U.) **(Forrest K.Y. et al)**, mientras que el 45% de los hombres y el 56% de las mujeres tenían deficiencia de 25-OH vitamina D (< 50 nmol/L) en un estudio poblacional situado en Holanda. **(Snijder M.B. et al)** La mayor frecuencia de deficiencia de 25-OH vitamina D reportada en los estudios europeos y norteamericanos toma importancia dado que la mayoría de los estudios disponibles en relación a la asociación entre la deficiencia de vitamina D y el desempeño cognitivo bajo están, en nuestro conocimiento, llevados a cabo en pacientes europeos y norteamericanos.

Más aún, los niveles séricos de 25-OH vitamina D requeridos para un adecuado funcionamiento cognitivo no están descritos. Los umbrales de deficiencia que utilizamos en la actualidad están basados únicamente en el metabolismo mineral óseo. Se ha demostrado que los niveles séricos de 25-OH vitamina D < 75 nmol/L se asocian más frecuentemente al desarrollo de osteomalacia e hiperparatiroidismo secundario. **(Vieth R.)** Por otro lado, la forma activa de la vitamina D a nivel tisular es la 1-25 OH vitamina D o calcitriol y no la 25-OH vitamina D, que representa una forma de reserva sérica. Se ha descrito que los niveles bajos de 25-OH vitamina D, la forma de reserva, no necesariamente inducen niveles bajos de la forma activa, es decir de la 1-25 OH vitamina D, debido al incremento de la actividad de la 1- α -hidroxilasa en sujetos con deficiencia de 25-OH vitamina D, por lo que la medición de las reservas vitamínicas podría no traducir la funcionalidad de la vitamina *per se*. **(Annweiler C. et al)**

Otro aspecto importante a considerar es la diversidad de los métodos de cuantificación de 25-OH vitamina D. En la mayoría de los estudios transversales disponibles en la literatura se han usado radioinmunoensayos (RIA DiaSorin[®]) aunque se considera que el estándar para la medición de la 25-OH vitamina D es la espectrometría de masas con cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Recientemente se ha incorporado otro método para la medición de 25-OH vitamina D el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), que posee una precisión similar a la de la HPLC, es esta característica una de las fortalezas del presente estudio.

No es universalmente conocido que los diferentes ensayos disponibles para la medición de 25-OH vitamina D pueden arrojar resultados discrepantes; en un estudio realizado por Snellman y colaboradores, la media del nivel sérico de 25-OH vitamina D fue 80% mayor cuando se utilizó un ensayo competitivo de unión de proteínas en comparación con HPLC, y se obtuvieron valores intermedios cuando se comparó tanto con RIA como con ELISA. **(Snellman G. et al)** De forma subsecuente, la variabilidad inter-ensayo podría contribuir a la dificultad para sopesar los hallazgos descritos en los diferentes estudios que describen la prevalencia de la deficiencia de vitamina D así como aquellos que buscan sus asociaciones con otras variables clínicas de importancia, como la función cognitiva.

Es de llamar la atención que muchos de los estudios que han descrito un asociación entre los niveles bajos de 25-OH vitamina D y el desempeño cognitivo bajo reportaron niveles medios de 25-OH vitamina D bien por debajo de los evidenciados en el presente estudio (58.76 ± 24.16 nmol/L) **(Hansen A.L. et al)** **(Oudshoorn C. et al)** **(Przybelski R.J. et al)**.

En un estudio transversal llevado a cabo en ancianos que recibían servicios de salud a domicilio que evidenció una asociación entre los niveles de 25-OH vitamina D y el desempeño cognitivo, los autores reportaron niveles séricos medios de 25-OH vitamina D de 44.67 ± 19.46 nmol/L **(Buell J.S. et al)**; mientras que en otro trabajo publicado en 2009, Wilkins y colaboradores describen niveles medios de 44.95 ± 17.25 nmol/L en su muestra de pacientes afroamericanos **(Wilkins C.H. et al)**. Por el contrario, algunos autores no identificaron una asociación entre los niveles séricos de vitamina D y el desempeño cognitivo, incluso en estudios poblacionales, cuando los niveles de 25-OH vitamina D encontrados fueron más altos (69 ± 0.7 nmol/L) **(Tolppanen A.M.)**.

Además, diversos estudios que han encontrado una asociación entre los niveles bajos de vitamina D y el bajo desempeño cognitivo se han realizado en poblaciones institucionalizadas o que presentaban discapacidad o deterioro cognitivo ya establecido. **(Buell J.S. et al) (Aung K. et al)** El deterioro cognitivo y la discapacidad pueden conducir a menor actividad en exteriores y subsecuentemente, a menor exposición a la luz con la consecuente reducción de la síntesis cutánea de 7,8 dihidrocolesterol y sus implicaciones sobre los niveles séricos de 25-OH vitamina D; así como a menor ingesta de la vitamina.

Por ejemplo, el estudio de Buell y colaboradores se realizó en pacientes incapaces de salir de sus domicilios y que recibían servicios de salud **(Buell J.S. et al)**, mientras que los participantes en el estudio de Przybelski y colaboradores eran pacientes que acudían a una clínica comunitaria para ser evaluados debido a problemas conductuales o de memoria **(Przybelski R. J. et al)**. Cabe además mencionar que estudios más recientes en pacientes institucionalizados tampoco han logrado evidenciar la presencia de una asociación entre la deficiencia de vitamina D y el estado cognitivo, o la conversión a demencia. **(Graf C.E. in press)**

Adicionalmente, en el presente estudio se evaluó el desempeño cognitivo a través de dos pruebas que reflejan la cognición de forma global pero que no permiten establecer si existe mayor afección de algún dominio en particular. Se ha descrito que la deficiencia de la vitamina D tiene mayor impacto sobre las funciones ejecutivas y poco o nulo impacto en la memoria **(Etgen T. et al)**. Dado lo anterior, las evaluaciones globales podrían no reflejar alteraciones en aspectos específicos de la cognición asociados con la deficiencia de la vitamina D. Sin embargo, las evaluaciones neuropsicológicas completas son logísticamente más complicadas en el contexto de los estudios epidemiológicos por lo que consideramos que la aproximación utilizada en el presente estudio podría brindar ventajas sobre la aplicación de herramientas de tamizaje en forma aislada, principalmente debido a que el acercamiento combinado está validado en la población estudiada y debido a que se cuenta con puntos de corte ajustados por sexo, edad y nivel educativo.

Varias anotaciones metodológicas deben considerarse e incluyen el número limitado de participantes y la subsecuente falta de poder del estudio. Otra debilidad radica en el diseño transversal que impide la identificación de direccionalidad en presencia de asociación. Sin embargo, el presente trabajo exhibe también diversas fortalezas que incluyen la evaluación de variables de importancia en poblaciones geriátricas tales como funcionalidad y ánimo. Además, la definición de desempeño cognitivo bajo está basada en dos pruebas cognitivas globales combinadas, ambas con puntos de corte descritos y ajustados en la población en que se utilizan. Más aún, este estudio representa un acercamiento a la pregunta de investigación en cuestión en una población poco estudiada como lo son los ancianos latinoamericanos que habitan en la comunidad.

CONCLUSIONES

El presente estudio no evidencia una asociación entre los niveles bajos de 25-OH vitamina D y el desempeño cognitivo bajo en un grupo de pacientes ancianos Mexicanos de la comunidad. Se requieren de más estudios con el fin de discernir si existe tal asociación en este grupo de pacientes. Las aproximaciones futuras a esta pregunta de investigación seguramente requerirán de una evaluación neuropsicológica profunda y probablemente de seguimiento a través del tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

Bischoff-Ferrari, H.A., et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *British Medical Journal* 2009; 339, p. b3692.

Harms, L. R. Vitamin D and the brain. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 657–669.

DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1689S.

Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, et al. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:243.

Bikle, Daniel D. What is new in vitamin D: 2006-2007. *Current Opinion in Rheumatology* 2007; 19, pp. 383-388.

Van der Wielen RP, Lowik MR, Van den Berg H, De Groot LC, Haller J, Moreiras O, Van Staveren WA: Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-210.

Ringe JD: Vitamin D Deficiency and Osteopathies. *Osteoporos Int* 1998; 8: S35-S39.

Bischoff-Ferrari, H.A., et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2004, 291 (16), pp. 1999-2006.

Vieth R: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-56.

Dawson-Hughes B, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997;337(10):670.

Van der Wielen RP, Lowik MR, Van den Berg H, De Groot LC, Haller J, Moreiras O, Van Staveren WA: Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-210.

Eyles DW, Smith S, Kinobe R et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *Journal Of Chemical Neuroanatomy* 2005; 29: 21–30.

Melcangi RC & Panzica G. Neuroactive steroids: an update of their roles in central and peripheral nervous system. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34(Suppl. 1): S1–S8.

McGrath J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophrenia Research* 1999; 40: 173–177.

Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, et al. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2009; 17(3):703–717.

Alexianu ME, Robbins E, Carswell S & Appel SH. 1 α ,25 dihydroxyvitamin D-3-dependent up-regulation of calcium binding proteins in motoneuron cells. *Journal of Neuroscience Research* 1998; 51: 58–66.

Chen KB, Lin AMY & Chiu TH. Systemic vitamin D₃ attenuated oxidative injuries in the locus coeruleus of rat brain. In Slikker W, Andrews RJ & Trembly B (eds.). *Neuroprotective Agents* 2003, pp. 313–324.

Obradovic D, Gronemeyer H, Lutz B & Rein T. Cross-talk of vitamin D and glucocorticoids in hippocampal cells. *Journal of Neurochemistry* 2006; 96: 500–509.

Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60–65.

Garcion E, Sindji L, Montero-Menei C et al. Expression of inducible nitric oxide synthase during rat brain inflammation: regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D-3. *Glia* 1998; 22: 282–294.

Evatt ML, DeLong MR, Khazai N et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 2008; 65: 1348–1352.

Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H et al. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Archives of Neurology* 2010; 67: 808–811.

Annweiler C., Allali G., Allain P., Bridenbaugh S., Schott A.M., Kressig R.W., et al. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *Eur J Neuro l* 2009; 16, 1083–1089.

Etgen T., Sander D., Bickel H., Sander K., and Förstl H. Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia :a systematic review and metaanalysis. *Dement Geriat Cogn Disord* 2012; 33, 297–305.

Annweiler, C., Rolland, Y., Schott, A. M., Blain, H., Vellas, B., Herrmann, F. R., et al. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67, 1205–1211.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189-98.

Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry* . 1973 Oct; 123(575):467-70.

Mokri, H. *The Clinical Neuropsychologist*, 2013:Vol. 27, No. 6, 1004–1018.

Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev.* 1996 Jan;54:S59-65.

Yesavage, J.A. Geriatric Depression Scale (GDS). Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontology 1986. A Guide to Assessment and Intervention* (pp. 165-173).

Katz, S., Ford, A.B., Moskowitz, R.W., Jackson, B.A., & Jaffe, M.W. Studies of illness in the aged: The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185(12), 914-919.

Lawton, M.P., & Brody, E.M. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 1969; 9(3), 179-186.

Brito A, et al. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude. *Food Nutr Bull.* 2013 Mar;34(1):52-64.

Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011 Jan; 31(1):48-54.

Buell, J.S., Scott, T.M., Dawson-Hughes, B., Dallal, G.E., Rosenberg, I.H., Folstein, M.F., et al. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *J Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci* 2009; 64, 888–895.

Llewellyn, D.J., Lang, I.A., Langa, K.M., and Melzer, D. Vitamin D and cognitive impairment in the elderly U.S. population. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sc* 2011; 66, 59–65.

Slinin, Y., Paudel, M., Taylor, B.C., Ishani, A., Rossom, R., Yaffe, K., et al. Association between serum 25 (OH) vitamin D and the risk of cognitive decline in older women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2012; 67, 1092–1098.

Wilkins, C.H., Sheline, Y.I., Roe, C.M., Birge, S.J., and Morris, J.C. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2006; 14, 1032–1040.

Tolppanen AM, Williams DM, Lawlor DA. The association of serum ionized calcium and vitamin D with adult cognitive performance. *Epidemiology.* 2011 Jan; 22(1):113-7

Snellman, G. Determining Vitamin D Status: A Comparison between Commercially Available Assays. *Plos one* 2010; 5(7): e11555.

Hansen, A.L., Dahl, L., Bakke, L., and Thayer, J. F. Vitamin D and executive function: a preliminary report. *Percept. Mot. Skills* 2011; 113, 677–685.

Aung, K., Burnett, J., Smith, S.M., and Dyer, C.B. Vitamin D deficiency associated with self-neglect in the elderly. *J. Elder Abuse Negl* 2006; 18, 63–78.

Oudshoorn, C., Matace-Raso, F.U., van der Velde, N., Colin, E.M., van der Cammen, T.J., 2008. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 25, 539–543.

Annweiler, C., Rolland, Y., Schott, A.M., Blain, H., Vellas, B., Herrmann, F.R., Beauchet, O., 2012b. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 67, 1205–1211.

Przybelski, R.J., Binkley, N.C. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. *Arch. Biochem. Biophys* 2007; 460, 202–205.

Snellman, G. Determining Vitamin D Status: A Comparison between Commercially Available Assays. *Plos one* 2010; 5(7): e1155.

Vieth, R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 69;842-856

Annweiler, C. Vitamin D in older adults: the need to specify standard values with respect to cognition. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2014;6:1-6.