

## PARA PUBLICACIÓN INMEDIATA

Servicio de noticias de medicina ortomolecular, 27 de enero de 2023

### Los mejores papeles de vitamina D para 2022

por William B. Grant, PhD

OMNS (27 de enero de 2023) Aunque el papel de la vitamina D en la reducción del riesgo de infección por SARS-CoV-2 y la gravedad y muerte de COVID-19 se ocultó a los medios de comunicación debido a que Big Pharma usa el Libro de desinformación contra la vitamina D [\[1\]](#), la investigación sobre este tema continuó en la literatura de revistas revisadas por pares. A principios de 2022 se publicó un estudio observacional de Barcelona que informaba que los habitantes que recibían suplementos de vitamina D y elevaban las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] por encima de 30 ng/ml en comparación con los que no tenían recetas de vitamina D y tenían 25(OH)D sérica < 20 ng/mL tenían tasas más bajas de infección por SARS-CoV-2 y COVID-19 grave. Para la mortalidad, la razón de riesgo = 0,66 [IC 95% 0,46-0,93] [\[2\]](#). Se encontraron resultados similares para las prescripciones de calcifediol [25(OH)D].

El artículo sobre vitamina D con el potencial de mayor impacto en la salud relacionado con COVID-19 se basó en los resultados de COVID-19 de los veteranos estadounidenses que reciben atención en el Departamento de Administración de Veteranos de los Estados Unidos [\[3\]](#). Utilizaron la base de datos VA para identificar a los pacientes tratados con vitamina D2 o D3 en 2020 y del 1 de marzo al 31 de diciembre de 2020. Luego usaron la coincidencia de puntuación de propensión para los controles y compararon las tasas de incidencia y mortalidad de COVID-19. Se incluyeron datos de más de 400.000 pacientes. No se incluyeron en el análisis los pacientes cuya primera prescripción de vitamina D fue durante la pandemia de COVID-19. Las concentraciones séricas de 25(OH)D y la dosis de vitamina D se correlacionaron inversamente con la incidencia y mortalidad de COVID-19. Por ejemplo, con una dosis diaria promedio de 50 000 UI, hubo una reducción asociada del 49 % en las infecciones por COVID-19 (cociente de riesgos instantáneos = 0,51, [IC del 95 %: 0,36, 0,70]) en pacientes con suero bajo (0-19 ng/ mL) niveles de vitamina D. Cuando extrapolamos nuestros resultados para la suplementación con vitamina D3 a toda la población de EE. UU. en 2020, se habrían evitado aproximadamente 4 millones de casos menos de COVID-19 y 116 000 muertes. Calculamos estos valores aplicando nuestra reducción promedio estimada del 20 % en la infección y la reducción del 33 % en la mortalidad después de la infección por vitamina D3 a un total de 19 860 000 casos y 351 999 muertes hasta 2020. Ha sido una tragedia que el público no haya sido informado sobre la beneficios de la vitamina D y a los médicos en la mayoría de los hospitales no se les permitió tratar a los pacientes con COVID-19 con vitamina D durante esta epidemia.

Se utilizan varias formas para determinar si la vitamina D afecta los resultados de salud de manera causal. El enfoque utilizado en medicina es el ensayo controlado aleatorio (ECA). En este enfoque, los participantes se asignan al azar a un grupo de tratamiento o de control, generalmente se les administra un fármaco o un placebo, luego se les sigue durante algún tiempo y se registran los resultados de salud de interés. En el análisis, el riesgo de resultado de salud para los tratados se compara con el de los controles. Los supuestos generales son que la única fuente del fármaco está en el ensayo y que existe una relación dosis-respuesta lineal. Este enfoque ha sido ampliamente adoptado para los estudios de vitamina D. La mayoría de los ECA de vitamina D incluyeron participantes con concentraciones relativamente altas de 25(OH)D en relación con el riesgo de

enfermedad, administró dosis relativamente bajas de vitamina D a los participantes y permitió que tanto el grupo de tratamiento como el de control tomaran unos pocos cientos de UI/día de vitamina D además de la dosis de tratamiento, y analizó los resultados según la intención de tratar. Como se revisó en 2022, la mayoría de estos ensayos no lograron encontrar un efecto beneficioso según la intención de tratar; sin embargo, algunos encontraron efectos beneficiosos en los análisis secundarios, como para los participantes con un IMC bajo [4]. Los resultados de salud generalmente están relacionados con las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. La vitamina D oral o generada por UVB se convierte en el hígado en 25(OH)D en unos pocos días. Lo que es realmente importante es cuál era la concentración de referencia de 25(OH)D y en qué se convierte la concentración alcanzada. Robert Heaney descubrió esto para los nutrientes, incluida la vitamina D, en 2014 [5].

Otra forma de determinar la causalidad es a través de lo que se denomina aleatorización mendeliana (MR). En este enfoque, las concentraciones de 25(OH)D predichas genéticamente se calculan para los participantes en función de los datos de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS). Los hallazgos de GWAS se basan en variaciones (alelos) de algunos de los genes involucrados en las vías de la vitamina D desde la producción hasta el transporte y la conversión a 25(OH)D. Con conjuntos de datos suficientemente grandes, a menudo de más de 100 000 participantes, se promedian las variaciones no genómicas en la concentración sérica de 25(OH)D. Estas concentraciones predichas genéticamente luego se comparan estadísticamente con varios resultados de salud para los participantes. El principal avance en el uso de estudios de RM en 2022 fue el uso de un análisis estratificado con, quizás, 40 concentraciones predichas genéticamente diferentes. Resulta que para muchos resultados de salud, existe una relación no lineal de concentración de 25(OH)D-resultado de salud, que se aproxima a una forma de L con un fuerte aumento para concentraciones más bajas de 25(OH)D y luego disminuciones lentas a medida que aumentan las concentraciones. Un hallazgo importante fue que el análisis de RM se utilizó para encontrar una relación en forma de L para la concentración de 25(OH)D, con un 4 % de la reducción total prevista del 6 % en el riesgo de ECV por debajo de 20 ng/mL [6]. Ese grupo también ha publicado un estudio de RM sobre la tasa de mortalidad por todas las causas y la 25(OH)D [7], así como una revisión de su trabajo y el de otros [8]. La importancia de dicho trabajo es que proporciona el apoyo para utilizar ahora estudios observacionales como base para estimar el efecto de elevar las concentraciones séricas de 25(OH)D, como se señaló en una revisión reciente [4].

El papel de la vitamina D en la reducción del riesgo y la muerte por cáncer sigue siendo un tema candente. Desafortunadamente, no es bien entendido no solo por el público en general sino también por muchos investigadores de la vitamina D. La razón principal es que los sistemas médicos del mundo han llegado a confiar en los ECA para "certificar" que un fármaco, o en el caso de la vitamina D, una sustancia natural, tiene beneficios significativos y un riesgo limitado de eventos adversos. Como se discutió anteriormente, los ECA de vitamina D para el cáncer han sido mal diseñados. Además, incluso los estudios observacionales que relacionan los resultados del cáncer con las concentraciones séricas de 25(OH)D están sujetos a interpretaciones erróneas cuando no se tiene en cuenta el tiempo de seguimiento. En una revisión publicada en 2022 [9], se discutieron los principales tipos de estudios de vitamina D relacionados con el cáncer. La historia temprana de tales estudios estuvo dominada por el uso de estudios ecológicos geográficos. En dichos estudios, las poblaciones se definen geográficamente y se promedian las tasas de incidencia o mortalidad por cáncer para cada población (como los estados), al igual que los índices de los factores que modifican el riesgo de cáncer, como el consumo de alcohol, el tabaquismo, etc. Tal como se tabula en las Tablas

2 y 3 en [9], estudios ecológicos de China, Japón y EE. UU. han encontrado que alrededor de 20 tipos de cáncer tienen tasas de incidencia y/o mortalidad inversamente correlacionadas con los índices de las dosis de UVB solar. Estos estudios también están respaldados por un estudio cuasi-ecológico de incidencia de cáncer que utiliza datos sobre tasas de incidencia estandarizadas de cáncer por sexo y 54 categorías de ocupación basadas en 1,4 millones de casos de cáncer en hombres y 1,36 millones en mujeres para 1961-2005 en los cinco países nórdicos [10]. Aquellos con ocupaciones al aire libre tenían las tasas de cáncer más bajas para 15 tipos de cáncer. No se ha identificado ningún otro mecanismo que no sea la producción de vitamina D para explicar cómo la radiación solar puede reducir el riesgo de cáncer.

Otra revisión del papel de la vitamina D en la reducción del riesgo de cáncer enfatizó la señalización de la vitamina D [11]. Dado que las células inmunes y cancerosas de rápido crecimiento utilizan las mismas vías y genes para controlar su proliferación, diferenciación y apoptosis, no sorprende que la señalización de la vitamina D cambie estos procesos también en las células neoplásicas. Por lo tanto, los efectos anticancerígenos de la vitamina D pueden derivarse del control del crecimiento y la diferenciación en la inmunidad. Esta revisión proporciona una actualización sobre la base molecular de la señalización de la vitamina D, es decir, los efectos de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en el epigenoma y el transcriptoma, y su relación con la prevención y el tratamiento del cáncer.

Esta revisión también analiza las fortalezas y limitaciones de los estudios observacionales de incidencia de cáncer con respecto a la concentración sérica de 25(OH)D. Hay tres tipos de estudios observacionales de uso general: prospectivos, de casos y controles y transversales. En los estudios prospectivos, los participantes se inscriben en una cohorte, se obtienen una serie de datos que incluyen sangre para la medición posterior de la vitamina D, se sigue a los individuos hasta por 20 años y se registran los eventos de la enfermedad. Los controles emparejados se extraen de la cohorte para cada caso de cáncer. En los estudios de casos y controles, la concentración sérica de 25(OH)D se mide cerca del momento del diagnóstico. En los estudios transversales, se encuesta a las poblaciones, se observan enfermedades existentes o previas y datos como el nivel de vitamina D. El problema con los estudios de seguimiento prolongados es que las concentraciones séricas de 25(OH)D cambian con el tiempo, tanto estacionalmente como durante largos períodos de tiempo. Como resultado, cuanto más largo sea el tiempo de seguimiento, menos relacionada estará la concentración sérica de 25(OH)D en el momento de la inscripción con el riesgo de cáncer. En [9], se volvió a analizar un metanálisis de estudios de cohortes de cáncer colorrectal (CCR) [12]. En el artículo original, se informó que había una relación inversa entre la concentración sérica de 25(OH)D y la incidencia de CCR en mujeres pero no en hombres. Cuando se trazó la razón de posibilidades (OR) para la incidencia de CCR frente a la mediana de años hasta el diagnóstico (1 a 12 años) (Figura 1 en [9]), se encontró que el ajuste de regresión a los datos de cero años para la concentración de 25(OH)D alta frente a la baja fue de 0,74 para los hombres y de 0,77 para las mujeres. Además, que la pendiente fue de 0,031/año para hombres y 0,0081 para mujeres. Por lo tanto, el efecto de la concentración sérica de 25(OH)D sobre el riesgo de CCR fue el mismo para hombres y mujeres, aunque el cambio en OR con respecto al tiempo de seguimiento fue diferente para hombres y mujeres. Cabe señalar que los investigadores asociados con el consorcio que publicó el estudio CRC publicaron un análisis similar para la incidencia de cáncer de mama con respecto a la concentración sérica de 25(OH)D a principios de 2023 [13], cometiendo los mismos errores en el análisis que para el CRC.

El VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) inscribió a 25 871 participantes y estudió el efecto de 2000 UI/día de vitamina D y, por separado, 1000 mg/día de suplementos de ácidos grasos omega-3

marinos durante un tiempo medio de 4,5 años [14]. Si bien se encontraron reducciones significativas para la suplementación con vitamina D para la incidencia de cáncer solo para aquellos con un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, se encontraron reducciones significativas para la mortalidad general por cáncer cuando se omitieron los primeros 1 o 2 años de datos. No se encontró ningún efecto de la suplementación con vitamina D para la enfermedad cardiovascular. En 2022 se informó que la suplementación con vitamina D también redujo el riesgo de enfermedades autoinmunes [15]. Para el brazo de vitamina D, 123 participantes en el grupo de tratamiento y 155 en el grupo de placebo tenían una enfermedad autoinmune confirmada (razón de riesgo 0,78, intervalo de confianza del 95%: 0,61 a 0,99, P = 0,05). En comparación con el grupo de referencia (placebo de vitamina D y placebo de ácidos grasos omega 3; 88 con enfermedad autoinmune confirmada), 63 participantes que recibieron vitamina D y ácidos grasos omega 3 tenían (HR=0,69, 0,49 a 0,96), 60 que recibieron solo vitamina D tenía (HR=0,68, 0,48 a 0,94). Los efectos más fuertes se encontraron para la artritis reumatoide.

Los efectos genómicos de la vitamina D ya son bien conocidos. Sin embargo, los efectos no genómicos, como los que implican la entrada de calcio en las células, son menos conocidos. Así, una revisión de los efectos no genómicos de la vitamina D publicada en diciembre de 2022 [16] es una adición bienvenida a la literatura de la revista. Del resumen: también se descubrió que la vitamina D estimula la liberación de mensajeros secundarios y modula varios procesos intracelulares, incluido el ciclo celular, la proliferación o las respuestas inmunitarias, a través de wingless (WNT), sonic hedgehog (SHH), STAT1-3 o NF- $\kappa$ B. Megalin y su correceptor, cubilin, facilitan la importación del complejo de vitamina D con la proteína de unión a vitamina D (DBP), y se sugirió su participación en las respuestas rápidas de la membrana. La vitamina D también influye directa e indirectamente en la función mitocondrial, incluida la fusión-fisión, la producción de energía, el potencial de la membrana mitocondrial, la actividad de los canales iónicos y la apoptosis.

Una revisión publicada en 2022 analizó las concentraciones de 25(OH)D que se asociaron con una salud óptima [17]. Del resumen: El hallazgo general es que las concentraciones óptimas de 25(OH)D para respaldar la salud y el bienestar están por encima de 30 ng/mL (75 nmol/L) para la enfermedad cardiovascular y la tasa de mortalidad por todas las causas, mientras que los umbrales para varios otros resultados parecen variar hasta 40 o 50 ng/mL. La forma más eficiente de alcanzar estas concentraciones es a través de la suplementación con vitamina D. Aunque se justifican estudios adicionales, el aumento de las concentraciones séricas de 25(OH)D a concentraciones óptimas resultará en una reducción significativa de enfermedades y muertes prevenibles.

*(El Dr. William Grant, con más de 300 publicaciones científicas, dirige el Sunlight, Nutrition and Health Research Center (www.sunarc.org). Recibe fondos de Bio-Tech Pharmacal, Fayetteville, AR, EE. UU. Su dirección de correo electrónico es wbgrant@infionline.net).*

## Referencias

1. Beca BM. (2018) Retraso en la aceptación de la vitamina D por parte de las grandes farmacéuticas después del Manual de desinformación. Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular. <http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v14n22.shtml>
2. Oristrell J, Oliva JC, Casado E, et al. (2022) Suplementos de vitamina D y riesgo de COVID-19: un estudio de cohorte basado en la población. J Endocrinol Invest. 45:167-179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34273098>

3. Gibbons JB, Norton EC, McCullough JS, et al. (2022) Asociación entre la suplementación con vitamina D y la infección y mortalidad por COVID-19. Sci Rep. 12:19397. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36371591>
4. Grant WB, Boucher BJ, Al Anouti F, Pilz S (2022) Comparación de la evidencia de estudios observacionales y ensayos controlados aleatorios sobre los efectos no esqueléticos de la vitamina D en la salud. Nutrients 14:3811. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36145186>
5. Heaney PR. (2014) Directrices para optimizar el diseño y el análisis de estudios clínicos de los efectos de los nutrientes. Nutr Rev. 72:48-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24330136>
6. Zhou A, Selvanayagam JB, Hyppöne E (2022) Los análisis de aleatorización mendeliana no lineal respaldan el papel de la deficiencia de vitamina D en el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Eur Heart J. 43:1731-1739. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34891159>
7. Sutherland JP, Zhou A, Hyppönn E (2022) La deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de mortalidad en el biobanco del Reino Unido: un estudio de aleatorización mendeliana no lineal. Ann Intern Med. 175:1552-1559. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36279545>
8. Hyppöne, E, Vimalaswaran KS, Zhou A (2022) Determinantes genéticos de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D y su relevancia para la salud pública. Nutrients 14:4408. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36297091>
9. Muñoz A, Grant WB (2022) Vitamina D y cáncer: una descripción histórica de la epidemiología y los mecanismos. Nutrients 14:1448. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406059>
10. Grant WB (2012) El papel de la radiación UVB solar y el tabaquismo en el cáncer según se deduce de las tasas de incidencia de cáncer por ocupación en los países nórdicos. Dermatoendocrinol. 4:203-211. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22928078>
11. Carlberg C, Muñoz A (2022) Una actualización sobre la señalización de vitamina D y el cáncer. Semin Cancer Biol. 79:217-230. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485310>
12. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein, SJ, et al. (2019) La vitamina D circulante y el riesgo de cáncer colorrectal: un proyecto de agrupación internacional de 17 cohortes. Instituto Nacional del Cáncer J. 111:158-169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912394>
13. Visvanathan K, Mondul AM, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. (2023) Circulación de vitamina D y riesgo de cáncer de mama: un proyecto de agrupación internacional de 17 cohortes. Eur J Epidemiol. 38:11-29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36593337>
14. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. (2019) Suplementos de vitamina D y prevención del cáncer y enfermedades cardiovasculares. N Engl J Med. 380:33-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415629>
15. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. (2022) Suplementos de vitamina D y ácidos grasos omega 3 marinos y enfermedad autoinmune incidente: ensayo controlado aleatorizado VITAL. BMJ 376:e066452. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35082139>
16. Zmijewski MA (2022) Actividades no genómicas de la vitamina D. Nutrients 14:5104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36501134>
17. Grant WB, Al Anouti F, Boucher BJ, et al. (2022) Una revisión narrativa de la evidencia de variaciones en los umbrales de concentración sérica de 25-hidroxivitamina D para una salud óptima. Nutrients 14:639. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276999>

### **La Medicina Nutricional es la Medicina Ortomolecular**

La medicina ortomolecular utiliza una terapia nutricional segura y eficaz para combatir las enfermedades. Para más información: <http://www.orthomolecular.org>

