PARA DIVULGACIÓN INMEDIATA
Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular, 2 de noviembre de 2025

ECA: ¿El defecto fundamental de la medicina moderna?

-Por qué los ensayos controlados aleatorios se han convertido en una barrera para la salud del mundo real

por Richard Z. Cheng, M.D., Ph.D.
Editor en jefe, Servicio de noticias de medicina ortomolecular

Resumen: Los ECA son adorados como el "estándar de oro" de la ciencia médica, el pilar de la medicina basada en la evidencia, pero nunca fueron diseñados para evaluar la nutrición, el estilo de vida o la curación multifactorial. En realidad, la "medicina basada en la evidencia" centrada en los ECA es cualquier cosa menos basada en la evidencia. Construido para promover la medicina centrada en los medicamentos en lugar de la medicina centrada en los resultados de salud, el dogma de los RCT ahora distorsiona la ciencia, silencia el éxito en el mundo real y protege las ganancias farmacéuticas a expensas de la salud pública.

1. El "patrón oro" que perdió su brillo

Durante más de medio siglo, los ensayos controlados aleatorios (ECA) han sido adorados como el *estándar de oro* de la ciencia médica [1]. Si una intervención no pasa la prueba de ECA, se califica de "no probada". Si se aprueba, gana legitimidad científica, reembolso de seguros y bendición regulatoria.

Este sistema puede sonar riguroso, pero nunca fue diseñado para capturar la complejidad de la salud humana. Los ECA se crearon a mediados del siglo XX para probar medicamentos en entornos controlados [2], no para comprender la nutrición, el estilo de vida o las influencias ambientales. Aíslan una variable mientras mantienen constantes todas las demás. La vida real no funciona de esa manera.

2. La plantilla farmacéutica y sus consecuencias

Los ECA favorecen las intervenciones patentables**, aislables y rentables** [3]. Un solo compuesto químico encaja perfectamente en un protocolo doble ciego y puede separarse estadísticamente de los efectos placebo. Pero los nutrientes, los patrones de dieta o los programas de desintoxicación no se pueden aislar tan fácilmente. No se puede "cegar" una dieta cetogénica, un protocolo vitamínico o la exposición al sol.

Como resultado, **la medicina nutricional e integrativa están sistemáticamente excluidas** de las jerarquías de evidencia convencionales. Si un nutriente no se ajusta a la plantilla farmacéutica, se descarta como anecdótico, independientemente de décadas de observación clínica o lógica bioquímica [4]. El problema no son los nutrientes; es el modelo.

3. Cuando la aleatorización se encuentra con el reduccionismo

El ECA asume que las poblaciones son homogéneas y las variables son independientes. Sin embargo, la biología humana es todo lo contrario. Cada individuo difiere en genética, epigenética, microbioma, dieta, exposiciones tóxicas y estado de nutrientes [5]. Un ensayo que promedie estas diferencias produce una abstracción estadística, no una verdad biológica.

Incluso un resultado "positivo" del ECA sólo nos dice que*, en promedio*, la intervención ayudó a algunos participantes más que el placebo. No dice nada sobre quién se beneficia, quién no o por qué. Para las intervenciones preventivas o metabólicas, este reduccionismo es fatal [6]. Convierte los sistemas vivos en filas de hojas de cálculo.

4. Significación estadística vs. realidad clínica

Un ECA persigue $p < 0,05$, no *mejor paciente* [7]. Un umbral estadístico del 5 por ciento, elegido por conveniencia, se convirtió en una regla sagrada. Si una vitamina o un cambio en el estilo de vida muestra una tendencia pero no alcanza ese número, se declara "ineficaz". Mientras tanto, un medicamento que produce un cambio marginal en los biomarcadores, pero grandes ganancias, gana aprobación y titulares.

La medicina ortomolecular y funcional operan en la dirección opuesta: nos preocupamos por el significado clínico, no por los valores p arbitrarios. Cuando miles de médicos observan la reversión de la diabetes a través de dietas bajas en carbohidratos, o pacientes con cáncer que mejoran con vitamina C, esos resultados del mundo real merecen respeto, no descartados como "anécdotas no controladas" [8,9].

5. Las intervenciones complejas no se pueden aleatorizar

La salud no es una sola variable. Un protocolo integrador generalmente combina dieta, ayuno, desintoxicación, suplementos específicos y equilibrio hormonal. La metodología de los ECA exige que cada componente esté aislado, pero el poder terapéutico radica en **la sinergia**: la interacción entre docenas de cambios moleculares y de comportamiento [10].

Exigir un ECA para cada combinación no es rigor científico; es ceguera metodológica. Los sistemas complejos requieren **modelado causal** y **biología de sistemas**, no aislamiento reduccionista [11]. La ciencia de datos moderna, la IA y la inferencia bayesiana pueden analizar patrones multifactoriales mucho mejor que los modelos de aleatorización del siglo XX [12].

Esto no es solo un problema de nutrición; refleja un problema epistémico más amplio con la extralimitación de los ECA. Como argumentan Deaton y Cartwright, la aleatorización es una herramienta para la identificación local, no un garante universal de la verdad o la transportabilidad a través de contextos [13].

6. Límites éticos y prácticos de los ECA

El ideal de ECA de *asignación aleatoria con control de placebo* a menudo choca con la ética y la viabilidad [14]. ¿Negaría al azar un nutriente o una dieta que salva vidas a la mitad de sus sujetos? ¿Mantendría a los pacientes en una línea de base deficiente en nutrientes durante meses o años para satisfacer la pureza estadística?

Estas barreras éticas hacen que los ECA nutricionales a gran escala sean casi imposibles. Por lo tanto, la ausencia de pruebas de ECA se convierte en una *excusa autocumplida* para ignorar la nutrición, una elegante lógica circular que protege el dominio farmacéutico [15].

7. Cómo el dogma de RCT distorsiona la política y la educación

Debido a que los reguladores y las revistas consagran los ECA como la cúspide de la evidencia, sistemas médicos enteros están sesgados [16]. Flujos de financiación a los ensayos de medicamentos; los ensayos de nutrición languidecen. Las pautas citan la "falta de evidencia de ECA" para dejar de lado las vitaminas, la dieta y la desintoxicación. Los estudiantes de medicina aprenden a recetar pastillas, no alimentos o estilo de vida.

La pandemia de COVID-19 reveló esta falla en tiempo real. Los médicos de primera línea que usaron dosis altas de vitamina C, vitamina D y zinc vieron beneficios clínicos claros, pero estas intervenciones fueron ridiculizadas por carecer de "ECA grandes" [17,18]. Mientras tanto, los costosos antivirales y productos de ARNm recibieron la aprobación de emergencia basada en ensayos limitados patrocinados por la industria. La ciencia se convirtió en política con una bata de laboratorio.

En una presentación pública en Varsovia, el investigador de vitamina D **Bill Grant, Ph.D.** relató un episodio revelador de 2002: los **Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE. UU.** financiaron un **ensayo aleatorizado de fase III de $ 3.6 millones** que usaba ungüento de nitroglicerina (NG) para prevenir la osteoporosis posmenopáusica. Estudios anteriores habían demostrado que el rango de dosis efectiva era estrecho: por debajo de **20 mg / día**, NG actuaba esencialmente como un placebo; por encima de **50 mg / día**, estimulaba los osteoclastos y promovía la pérdida ósea. El rango terapéutico óptimo, alrededor **de 40 mg/día para una persona de 60-75 kg**, ya se había establecido.

A pesar de esta evidencia, los funcionarios de los NIH **ordenaron una reducción de la dosis a 15 mg / día**, dentro del rango inactivo, y según los informes, **amenazaron con retirar los fondos** a menos que el investigador cumpliera. Por lo tanto, el ensayo garantizó un resultado nulo, asegurando que **no hubiera amenaza para los medicamentos patentados para la osteoporosis** que en ese momento costaban alrededor **de $ 100 por mes**, en comparación con **$ 5 por mes** para la terapia con nitroglicerina, que había sido aprobada por la FDA y mostró beneficios comparables sin efectos secundarios relacionados con los bifosfonatos.

Este caso ilustra cómo **el sesgo de selección de dosis dentro de los ECA se puede utilizar para predeterminar el fracaso**, protegiendo los intereses comerciales en lugar de promover el bienestar del paciente.

El campo de la oncología ofrece quizás el ejemplo más claro de fracaso centrado en los ECA. En un análisis reciente (Cheng R.Z., 2025 [19]), casi **400 medicamentos contra el cáncer aprobados por la FDA** en las últimas dos décadas pasaron ensayos aleatorios,

pero solo **generaron ganancias marginales de supervivencia en el mundo real, a menudo medidas en semanas o meses**, al tiempo que impusieron una enorme toxicidad y costo. Esta brecha entre el "éxito" estadístico y la realidad clínica personifica cómo la medicina centrada en los ECA recompensa las moléculas comercializables, no los resultados significativos para los pacientes.

Estudios de caso en evidencia del mundo real

8. Vitamina C - Restauración redox más allá de la aleatorización

La vitamina C intravenosa en dosis altas (HDIVC) es una de las intervenciones ortomoleculares más estudiadas en la historia, pero aún marginada por carecer de ECA masivos de fase III. Sus mecanismos son claros: la vitamina C dona electrones para neutralizar las especies reactivas de oxígeno, recicla otros antioxidantes, mejora la síntesis de colágeno, modula la señalización inmune y puede generar peróxido de hidrógeno selectivamente tóxico para las células cancerosas.

La vitamina C funciona sinérgicamente con otros micronutrientes y antioxidantes, como las vitaminas E, A, complejo B, glutatión, selenio y magnesio, para mantener el equilibrio redox y las funciones enzimáticas [20-25]. Por lo tanto, las deficiencias en estos cofactores pueden reducir profundamente la efectividad clínica de la vitamina C, un hecho que los ECA convencionales rara vez controlan.

En la sepsis, la COVID-19 y el cáncer, los médicos de todo el mundo han observado rápidas mejoras en la oxigenación, la necesidad de vasopresores, la fatiga y la supervivencia general. Sin embargo, los ECA siguen siendo "no concluyentes", a menudo subdosifican o miden los criterios de valoración incorrectos [26]. El fracaso aquí es metodológico: un nutriente reconstituyente redox no puede probarse como un químico estático. Su eficacia depende de la deficiencia inicial, el nivel de estrés oxidativo y el momento. Los resultados clínicos reproducibles de HDIVC representan causalidad en el mundo real que la aleatorización oscurece rutinariamente [27].

Estos mecanismos y hallazgos clínicos se revisan en detalle en *High-Dose Intravenous Vitamin C: From Critical Care to Cancer and Cardiovascular Health* (que se publicará en el *Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular*).

9. Vitamina D3: la luz solar como variable no aleatorizable

La vitamina D_3 ejemplifica lo absurdo de exigir un control con placebo para los factores del estilo de vida. No es una droga sino un precursor hormonal sintetizado en la piel por radiación ultravioleta B, y sus niveles varían con la latitud, la estacionalidad, la dieta, la edad, la composición corporal y la pigmentación de la piel. Décadas de estudios observacionales y ecológicos muestran fuertes correlaciones inversas entre la 25-hidroxivitamina D sérica (25(OH)D) y resultados como la infección, la incidencia y mortalidad por cáncer, las enfermedades autoinmunes y la mortalidad por todas las causas [28-32]. Las revisiones exhaustivas recientes de Grant, Wimalawansa, Pludowski y Cheng consolidan aún más estas asociaciones, proporcionando recomendaciones basadas en evidencia para pautas poblacionales óptimas [33].

Los críticos responden: "la correlación no es causalidad", pero la cadena causal está biológicamente bien establecida: la vitamina D se une al receptor de vitamina D (VDR), regulando la transcripción de más de 1,000 genes involucrados en la inmunidad, la inflamación y la diferenciación celular [34,35]. Nuestra reciente síntesis de datos mecanicistas y clínicos también subraya el papel fundamental de la vitamina D en la salud cardiovascular y la reducción del riesgo [36]. Durante la pandemia de covid-19, los metanálisis generales que combinaron estudios observacionales e intervencionistas encontraron que un mayor estado de vitamina D o la suplementación se asociaron con una mortalidad significativamente reducida (EE ≈ 0,42 para los ECA; ES ≈ 1,99 para estudios observacionales) [37-41].

9a. Por qué fallan muchos ECA de vitamina D: lecciones de Henry Lahore

Henry Lahore ha compilado una lista detallada de **19 fallas de diseño recurrentes** que tienden a sesgar los ensayos de vitamina D hacia resultados nulos [42]. A continuación se muestra una versión condensada y temáticamente organizada (con ajustes para integrar en la narrativa de este artículo):

1. **Dosificación fija sin personalización.** Los ensayos rara vez permiten ajustes de dosis para tener en cuenta la edad, la obesidad, los problemas de absorción intestinal, la variabilidad genética (por ejemplo, baja función génica de unión a la vitamina D), la interferencia de medicamentos (estatinas, etc.) u otras comorbilidades.
2. **Duración del juicio demasiado corta.** Muchos ensayos mostrarían beneficios si se extendieran, pero las limitaciones de costos los obligan a permanecer cortos.
3. **No se permiten cofactores.** Los ensayos a menudo prohíben el uso de nutrientes de apoyo (magnesio, vitamina K, etc.), que son esenciales para el efecto completo de la vitamina D.
4. **Dosis demasiado bajas.** Algunos ensayos usan solo 1,000 UI o tan solo 200 UI, lo que apenas es suficiente para mover marcadores biológicos o criterios de valoración clínicos.
5. **Cuestiones éticas y placebo.** Debido a que ahora muchos consideran poco ético retener la vitamina D, los ensayos verdaderamente aleatorios controlados con placebo son más raros o abortados temprano.
6. **Terminación anticipada o abandono.** Los participantes que notan beneficios o alivio pueden abandonar o los brazos de control pueden sufrir, lo que dificulta la continuación ética o logísticamente.
7. **Bajos límites de "suficiencia".** Algunos estudios definen 20 ng/mL como adecuados y agrupan a todos los participantes por encima de este umbral, oscureciendo los beneficios del gradiente por encima de 30-40 ng/mL.
8. **Variación genética ignorada.** Los polimorfismos en el receptor de vitamina D o en los genes metabolizadores pueden modular la respuesta individual, pero rara vez se tienen en cuenta.
9. **Intervalos de dosificación poco frecuentes.** Los intervalos prolongados (p.ej., dosis mensuales o semestrales) reducen el beneficio en comparación con los regímenes diarios o semanales.
10. **Incentivos perversos.** Los investigadores pueden recibir un reconocimiento favorable por los ensayos negativos (p. ej., un premio de $ 324,000 una vez otorgado por concluir que 800 UI no tuvieron efecto óseo).
11. **Falta de dosis de carga.** Sin un bolo inicial, es posible que muchos participantes no alcancen niveles terapéuticos durante el período de prueba.
12. **Uso de vitamina D_2 en lugar de D_3.** Algunos ensayos usan vitamina D_2, que es menos efectiva e incluso puede reducir los niveles de D_3.

13. **Suficiencia o suplementación basal.** Muchos sujetos ya tienen niveles adecuados o toman suplementos de vitamina D, lo que reduce el contraste del estudio.
14. **Suplementos de fondo permitidos.** Los participantes en ambos grupos pueden tomar pequeñas dosis de vitamina D de forma independiente.
15. **Deficiencia de magnesio en el medio ambiente.** El bajo nivel de magnesio en el agua potable o el suelo afecta el metabolismo de la vitamina D.
16. **Sesgo de selección.** Los participantes en el ensayo suelen ser más saludables y excluyen a las personas con problemas de absorción o de salud (las que tienen más probabilidades de beneficiarse).
17. **Umbrales objetivo bajos.** Algunos estudios apuntan solo a 30 ng / ml, mientras que ciertos criterios de valoración de la enfermedad pueden requerir niveles mucho más altos.
18. **Ensayos de laboratorio variables.** La variabilidad de la medición entre laboratorios (hasta ~ 10 ng / ml) complica la comparación entre estudios.
19. **No hay controles de nivel posteriores al juicio.** Sin medir los niveles alcanzados de 25-hidroxivitamina D, no se puede correlacionar la dosis con el efecto biológico real, especialmente porque la respuesta individual varía ampliamente.

Interpretación: Como argumenta Lahore, muchos ECA "negativos" de vitamina D fallan no porque la intervención sea ineficaz, sino porque el diseño no coincide con la biología de los nutrientes y la variabilidad individual.

10. Niacina (B3) - Reviviendo el NAD^+ y las verdades cardiovasculares

La niacina (vitamina B3) es anterior a las estatinas como agente modificador de lípidos y sigue siendo la terapia más potente para aumentar el colesterol HDL y reducir los triglicéridos [43,44]. También repone NAD^+, la coenzima redox universal crítica para la energía mitocondrial y la reparación del ADN [43-46].

A pesar de décadas de resultados favorables, la niacina se abandonó después de que dos ECA financiados por la industria farmacéutica (AIM-HIGH y HPS2-THRIVE) usaron formulaciones sintéticas de liberación prolongada combinadas con efectos secundarios y factores de confusión que introducen estatinas [47,48]. Estos ensayos concluyeron que "no hay beneficio", enterrando efectivamente la niacina en las pautas modernas.

El uso en el mundo real de niacina pura de liberación inmediata muestra una mejora constante en los lípidos, la función endotelial y la inflamación con un costo mínimo. Una vez más, los ECA no fallaron en el nutriente sino en el diseño: probaron una distorsión farmacéutica de una vitamina dentro de una población ya tratada. Los médicos ortomoleculares continúan observando beneficios que cambian la vida, desde la dislipidemia hasta la neurodegeneración, validando la lógica mecanicista de la niacina.

10a. Nota histórica - El Dr. Abram Hoffer y el nacimiento de la medicina ortomolecular

La niacina ocupa un lugar especial en la historia de la medicina: es el nutriente que fundó el movimiento de la medicina ortomolecular. A principios de la década de 1950, el **Dr. Abram Hoffer**, un psiquiatra y bioquímico canadiense, fue pionero en el uso de dosis altas de niacina en el tratamiento de la esquizofrenia. Trabajando con el Dr. Humphry Osmond, observó mejoras clínicas notables, menos recaídas y normalización del metabolismo de las catecolaminas en pacientes que recibían terapia con niacina y vitamina C.

Estos resultados innovadores inspiraron al **Dr. Linus Pauling**, quien en 1968 publicó *"Orthomolecular Psychiatry"* en Science, acuñando un nuevo paradigma: restaurar la salud mental y física mediante la optimización de las concentraciones de moléculas naturalmente presentes en el cuerpo. Más tarde, Pauling amplió este concepto a *Medicina Ortomolecular*, reconociendo la investigación de niacina de Hoffer como su prototipo.

Para Hoffer, la niacina era mucho más que una vitamina: era un **regulador metabólico**, reponiendo NAD^+ y $NADP^+$ para restaurar el equilibrio redox celular, la producción de energía mitocondrial y la estabilidad de los neurotransmisores. Sus décadas de trabajo clínico y bioquímico sentaron las bases de la psiquiatría ortomolecular moderna y la medicina metabólica integrativa.

Hoy en día, la niacina sigue siendo la **piedra angular simbólica y mecanicista** de la medicina ortomolecular, lo que ilustra cómo las intervenciones basadas en nutrientes, cuando se basan en la lógica bioquímica y la aplicación individualizada, pueden lograr lo que el manejo de los síntomas farmacológicos a menudo no puede [49-53].

Prueba histórica del "Dogma RCT en acción"

El Grupo de Trabajo de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría sobre *Megavitaminas y Terapia Ortomolecular de 1973* se convirtió en la primera gran armamentización institucional de la ortodoxia de los ECA contra el éxito clínico en el mundo real [54,55]. La terapia con niacina del Dr. Hoffer tuvo décadas de éxito observacional y una sólida justificación bioquímica, pero la APA la descartó por "falta de evidencia controlada", a pesar de que sus propios contraestudios eran metodológicamente más débiles y mucho más cortos. Este episodio sentó un precedente que aún rige la política médica: **si una intervención no se ajusta a la plantilla de ECA, se califica de inválida, sin importar cuántos pacientes mejoren**.

11. Nutrición cetogénica y baja en carbohidratos: reversión metabólica sin aleatorización

La diabetes tipo 2, la obesidad y el síndrome metabólico son reversibles a través de la restricción de carbohidratos y la cetosis nutricional, demostrada en miles de pacientes y múltiples estudios longitudinales [8,56-58]. Sin embargo, la medicina convencional dudó hasta hace poco, citando la ausencia de ECA a largo plazo.

Los ECA no pueden capturar fácilmente la adherencia a la dieta, la adaptación metabólica o el equilibrio individualizado de nutrientes. Sin embargo, los datos del mundo real de Virta Health y otros muestran una reducción sostenida de la HbA1c, pérdida de peso y suspensión de medicamentos durante 2 a 5 años, una magnitud rara vez vista en ensayos de medicamentos [56,59].

El mecanismo es directo: la reducción de los carbohidratos de la dieta reduce la glucosa postprandial, la insulina y el estrés oxidativo, restaurando la flexibilidad mitocondrial. Estas vías causales son medibles, predecibles y reproducibles, cumpliendo con todos los criterios de validez científica, excepto la aleatorización.

12. Desintoxicación de medicina funcional - Ética más allá del placebo

Los programas de desintoxicación dirigidos a metales pesados, disruptores endocrinos y xenobióticos son imposibles de aleatorizar éticamente. No podemos exponer a los

voluntarios deliberadamente al mercurio, el plomo o el glifosato simplemente para crear un grupo de placebo. Sin embargo, los biomarcadores como el glutatión, la GGT y los paneles de toxinas urinarias muestran repetidamente una mejora después de la desintoxicación nutricional con vitamina C, ácido alfa lipoico, N-acetil-cisteína y antioxidantes específicos.

Desde la perspectiva ortomolecular, esta es una inferencia causal en acción: eliminar las toxinas aguas arriba → la función mitocondrial se recupera → se resuelven los síntomas. Esperar un ensayo aleatorizado de exposición a toxinas no es ciencia, es parálisis por metodología.

13. Modelado causal: un mejor camino a seguir

Un modelo causal plantea una pregunta diferente: ¿Qué mecanismos vinculan la intervención → la bioquímica → el resultado clínico? En lugar de promediar las diferencias, adopta la individualidad, utilizando **marcadores bioquímicos, razonamiento mecanicista y probabilidad bayesiana** para inferir causa y efecto a partir de múltiples flujos de evidencia [60,61].

Este enfoque refleja cómo piensan realmente los médicos. Cuando la deficiencia de vitamina D se correlaciona con la disfunción inmunológica, el estrés oxidativo y los malos resultados, y la suplementación restaura la función, eso es *inferencia causal*, no coincidencia. Cuando el ayuno mejora la sensibilidad a la insulina en todas las culturas, no necesitamos un ECA de 10 años para creer en nuestros ojos [62,63].

14. La medicina ortomolecular como modelo de evidencia del mundo real

La medicina ortomolecular ha practicado el modelado causal durante décadas, mucho antes de que el término se pusiera de moda [64]. Observamos la individualidad bioquímica, corregimos deficiencias medibles y realizamos un seguimiento de los resultados. La lógica es transparente, reproducible y biológicamente sólida. Las dosis altas de vitamina C, la optimización de la vitamina D, la terapia con niacina, la nutrición cetogénica y baja en carbohidratos siguen vías mecanicistas que se pueden medir y predecir [52,65].

Esta es *evidencia del mundo real*: basada en la causa raíz, éticamente sólida y centrada en el paciente. Valora la fisiología sobre las estadísticas, la curación sobre la prueba de hipótesis. Irónicamente, es más científico que el ritual de aleatorización divorciado de la biología.

15. Un llamado a recuperar la ciencia de las estadísticas

La ciencia debe ser un método de descubrimiento, no un sacerdocio de valores p. Los ECA tienen su lugar, para la aprobación de medicamentos, la eficacia a corto plazo o la detección de toxicidad, pero no como el árbitro supremo de la verdad [12]. Cuando la metodología se convierte en ideología, la medicina pierde tanto la humildad como la humanidad.

Es hora de recuperar la evidencia como un continuo:

- **Plausibilidad mecanicista** (bioquímica, fisiología)
- **Observación clínica** (pacientes reales, resultados reales)
- **Validación estadística** (cuando sea apropiado y ético)

La medicina integrativa y ortomolecular encarnan esta jerarquía. Comenzamos desde el mecanismo, confirmamos a través de la experiencia y refinamos con datos, no al revés.

16. Conclusión

La falla no está en la aleatorización en sí, sino en su **monopolio de la verdad**. Al entronizar los ECA como la única evidencia válida, la medicina moderna se ha cegado a la biología, la nutrición y el sentido común. Es hora de pasar de la aleatorización a la razón, del control a la comprensión, de la estadística a la causalidad.

La salud no es aleatoria. Nuestra evidencia tampoco debería serlo.

Sobre el autor

Richard Z. Cheng, M.D., Ph.D. - *Editor en jefe, Servicio de noticias de medicina ortomolecular*

El Dr. Cheng es un médico certificado por la junta con sede en los EE. UU., capacitado por los NIH y especializado en terapia integral contra el cáncer, medicina ortomolecular, medicina funcional y antienvejecimiento. Mantiene prácticas activas tanto en los Estados Unidos como en China.

Miembro de la Academia Estadounidense de Medicina Antienvejecimiento y miembro del Salón de la Fama de la Sociedad Internacional de Medicina Ortomolecular, el Dr. Cheng es un destacado defensor de las estrategias de salud basadas en la nutrición y de causa raíz. También se desempeña como revisor experto de la Junta de Examinadores Médicos de Carolina del Sur y cofundó la Alianza de Medicina Baja en Carbohidratos de China y la Sociedad de Oncología Metabólica Internacional.

El Dr. Cheng ofrece **servicios de consulta de Medicina Ortomolecular Integrativa en línea**.
Siga sus últimas ideas sobre Substack: https://substack.com/@rzchengmd

Referencias

1. Concato, J.; Shah, N.; Horwitz, R.I. Ensayos controlados aleatorizados, estudios observacionales y la jerarquía de los diseños de investigación. N Engl J Med 2000, 342, 1887-1892, doi: 10.1056/NEJM200006223422507.

2. Bothwell, L.E.; Podolsky, S.H. La aparición del ensayo controlado aleatorizado. N Engl J Med 2016, 375, 501-504, doi: 10.1056/NEJMp1604635.

3. Luz, D.W.; Lexchin, J.R. Investigación y desarrollo farmacéutico: ¿Qué obtenemos por todo ese dinero? BMJ 2012, 345, e4348, doi: 10.1136/bmj.e4348.

4. Angell, M. La verdad sobre las compañías farmacéuticas | Grupo editorial Random House. https://www.penguinrandomhouse.com/books/3901/the-truth-about-the-drug-companies-by-marcia-angell-md/

5. Joyner, M.J.; Paneth, N. Siete preguntas para la medicina personalizada. JAMA 2015, 314, 999-1000, doi: 10.1001/jama.2015.7725.

6. Rothwell, P.M. Validez externa de los ensayos controlados aleatorios: "¿A quién se aplican los resultados de este ensayo?" Lancet 2005, 365, 82-93, doi: 10.1016/S0140-6736(04)17670-8.

7. Wasserstein, R.L.; Lazar, N.A. La declaración de la ASA sobre los valores P: contexto, proceso y propósito. El estadístico estadounidense 2016.

8. Hallberg, S.J.; McKenzie, A.L.; Williams, P.T.; Bhanpuri, Nuevo Hampshire; Peters, A.L.; Campbell, W.W.; Hazbun, T.L.; Volk, BM; McCarter, J.P.; Phinney, Dakota del Sur; et al. Efectividad y seguridad de un nuevo modelo de atención para el manejo de la diabetes tipo 2 a 1 año: un estudio abierto, no aleatorizado y controlado. Diabetes Ther 2018, 9, 583-612, doi: 10.1007/s13300-018-0373-9.

9. Riordan, H.D.; Hunninghake, R.B.; Riordan, N.H.; Jackson, J.J.; Meng, X.; Taylor, P.; Casciari, J.J.; González, M.J.; Miranda-Massari, J.R.; Mora, E.M.; et al. Ácido ascórbico intravenoso: protocolo para su aplicación y uso. P R Health Sci J 2003, 22, 287-290. https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2014/12/89022715.pdf

10. Ioannidis, J.P.A. Por qué la mayoría de los hallazgos de investigación publicados son falsos. PLoS Med 2005, 2, e124, doi: 10.1371/journal.pmed.0020124.

11. Perla, J.; Mackenzie, D. El libro del por qué: la nueva ciencia de causa y efecto. Ciencia 2018, doi: 10.1126/science.aau9731.

12. Hernán, M.A.; Robins, J.M. Inferencia causal: ¿Qué pasaría si? CRC Press: Boca Ratón, 2025; ISBN 978-1-315-37493-2.

13. Deaton, A.; Cartwright, N. Comprensión y malentendido de los ensayos controlados aleatorios. Soc Sci Med 2018, 210, 2-21, doi: .

14. Gøtzsche, P.C. Medicamentos mortales y crimen organizado: cómo las grandes farmacéuticas han corrompido la atención médica; Londres, Reino Unido: Radcliffe Publishing, 2013; ISBN 978-1-84619-884-7.

15. Lexchin, J. Aquellos que tienen el oro hacen la evidencia: cómo la industria farmacéutica sesga los resultados de los ensayos clínicos de medicamentos. Ética de Sci Eng 2012, 18, 247-261, doi: 10.1007 / s11948-011-9265-3.

16. Greenhalgh, T.; Howick, J.; Maskrey, N.; Medicina Basada en la Evidencia Renaissance Group Medicina Basada en la Evidencia: ¿Un Movimiento en Crisis? BMJ 2014, 348, g3725, doi: 10.1136/bmj.g3725.

17. Cheng, R. Tratamiento hospitalario de la infección grave y crítica por COVID-19 con dosis altas de vitamina C | Blog del Centro de Salud Integrativa de Cheng Disponible en línea: http://www.drwlc.com/blog/2020/03/18/hospital-treatment-of-serious-and-critical-covid-19-infection-with-high-dose-vitamin-c/ (consultado el 3 de agosto de 2020).

18. Cheng, Richard Z ¿Puede la dosis intravenosa temprana y alta de vitamina C prevenir y tratar la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)? Medicina en el descubrimiento de fármacos 2020, 5, 100028, doi: 10.1016/j.medidd.2020.100028.

19. Cheng, R.Z. De la mutación al metabolismo: análisis de la causa raíz de los impulsores iniciadores del cáncer 2025. https://www.preprints.org/manuscript/202509.0903

20. Evans, P.; Halliwell, B. Micronutrientes: estado oxidante / antioxidante. Br J Nutr 2001, 85 Suppl 2, S67-74. PMID: 11509092

21. Vertuani, S.; Angusti, A.; Manfredini, S. La red de antioxidantes y pro-antioxidantes: una descripción general. Curr Pharm Des 2004, 10, 1677-1694, doi: 10.2174/1381612043384655.

22. Gombart, A.F.; Pierre, A.; Maggini, S. Una revisión de los micronutrientes y el sistema inmunológico, trabajando en armonía para reducir el riesgo de infección. Nutrientes 2020, 12, 236, doi: 10.3390/nu12010236.

23. Nombre, J.J.; Souza, A.C.R.; Vasconcelos, A.R.; Prado, P.S.; Pereira, C.P.M. Zinc, vitamina D y vitamina C: perspectivas para COVID-19 con un enfoque en la integridad de la barrera tisular física. Frente Nutr 2020, 7, 606398, doi: 10.3389/fnut.2020.606398.

24. Oudemans-van Straaten, H.M.; Spoelstra-de Man, A.M.; de Waard, M.C. Vitamina C revisada. Crit Care 2014, 18, 460, doi: 10.1186/s13054-014-0460-x.

25. Cheng, R.Z. Un sello distintivo de Covid-19: tormenta de citoquinas/estrés oxidativo y su mecanismo integrador. Servicio de noticias de medicina ortomolecular 2022, 18(3). https://orthomolecular.org/resources/omns/v18n03.shtml

26. Fowler, A.A.; Truwit, J.D.; Hite, R.D.; Morris, P.E.; DeWilde, C.; Priday, A.; Pescador, B.; Thacker, L.R.; Natarajan, R.; Brophy, D.F.; et al. Efecto de la infusión de vitamina C sobre la insuficiencia orgánica y los biomarcadores de inflamación y lesión vascular en pacientes con sepsis e insuficiencia respiratoria aguda grave: el ensayo clínico aleatorizado CITRIS-ALI. JAMA 2019, 322, 1261-1270, doi: 10.1001/jama.2019.11825.

27. NCI, N. Vitamina C intravenosa (PDQ(r)) - NCI Disponible en línea: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/vitamin-c-pdq (consultado el 11 de octubre de 2025).

28. Grant, W.B.; Boucher, B.J.; Bhattoa, H.P.; Lahore, H. Por qué los ensayos clínicos de vitamina D deben basarse en las concentraciones de 25-hidroxivitamina D. J Steroid Biochem Mol Biol 2018, 177, 266-269, doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.08.009.

29. Grant, W.B. Uso de hallazgos de estudios observacionales para guiar ensayos controlados aleatorios de vitamina D. J Intern Med 2015, 277, 83-86, doi: 10.1111/joim.12260.

30. Grant, W.B. La evidencia más reciente de los ensayos de intervención con vitamina D para resultados no esqueléticos. Calcif Tissue Int 2020, 106, 574-575, doi: 10.1007/s00223-020-00667-6.

31. Grant, W.B.; Boucher, B.J.; Al Anouti, F.; Pilz, S. Comparación de la evidencia de estudios observacionales y ensayos controlados aleatorios sobre los efectos de la vitamina D en la salud no esquelética. Nutrients 2022, 14, 3811, doi: 10.3390/nu14183811.

32. Holick, M.F. Revisión de las pautas de vitamina D: una evaluación crítica de la literatura. Endocr Pract 2024, 30, 1227-1241, doi: 10.1016/j.eprac.2024.10.011.

33. Grant, W.B.; Wimalawansa, S.J.; Pludowski, P.; Cheng, R.Z. Vitamina D: beneficios para la salud basados en la evidencia y recomendaciones para las pautas de población. Nutrientes 2025, 17, 277, doi: 10.3390/nu17020277.

34. Holick, M.F. La pandemia de deficiencia de vitamina D y las consecuencias para la salud no esquelética: mecanismos de acción. Mol Aspects Med 2008, 29, 361-368, doi: 10.1016 / j.mam.2008.08.008.

35. Ramagopalan, S.V.; Heger, A.; Berlanga, A.J.; Maugeri, Nueva Jersey; Lincoln, M.R.; Burrell, A.; Handunnetthi, L.; Händel, A.E.; Disanto, G.; Orton, S.-M.; et al. Un mapa de todo el genoma definido por ChIP-Seq de la unión al receptor de vitamina D: asociaciones con enfermedades y evolución. Genoma Res 2010, 20, 1352-1360, doi: 10.1101 / gr.107920.110.

36. Grant, W.B.; Boucher, B.J.; Cheng, R.Z.; Pludowski, P.; Wimalawansa, S.J. Vitamina D y salud cardiovascular: una revisión narrativa de la evidencia de reducción de riesgos. Nutrientes 2025, 17, 2102, doi: 10.3390/nu17132102.

37. Jamilian, A.; Ghalichi, F.; Hamedi Kalajahi, F.; Radkhah, N.; Jourabchi, N.; Musazadeh, V.; Amini-Salehi, E.; Zarezadeh, M.; Ostadrahimi, A. El papel de la vitamina D en los resultados de los cuidados intensivos en pacientes con COVID-19: evidencia de un metanálisis general de estudios intervencionistas y observacionales. Salud Pública Nutr 2024, 27, e127, doi: 10.1017/S1368980024000934.

38. Yang, J.-M.; Li, Z.-Q.; Zhong, Y.-B.; Xie, H.-Y.; Luo, Y.; Xiao, L.; Liao, J.-H.; Wang, M.-Y. Asociación entre la vitamina D y los resultados relacionados con COVID-19: una revisión general de los metanálisis. Nutr Rev 2025, 83, 1757-1770, doi: 10.1093/nutrit/nuae225.

39. Petrelli, F.; Oldani, S.; Borgonovo, K.; Cabiddu, M.; Dognini, G.; Ghilardi, M.; Parati, M.C.; Petro', D.; Dottorini, L.; Rea, C.; et al. Vitamina D3 y resultados de COVID-19: una revisión general de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Antioxidantes (Basilea) 2023, 12, 247, doi: 10.3390/antiox12020247.

40. Kow, C.S.; Ramachandram, D.S.; Hasan, S.S.; Wong, Z.; Thiruchelvam, K. El impacto de la administración de vitamina D en la mortalidad en pacientes con COVID-19: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios. Inflammofarmacología 2024, 32, 3205-3212, doi: 10.1007/s10787-024-01564-2.

41. Hosseini, B.; El Abd, A.; Ducharme, F.M. Efectos de la suplementación con vitamina D en los resultados relacionados con COVID-19: una revisión sistemática y metanálisis. Nutrientes 2022, 14, 2134, doi: 10.3390/nu14102134.

42. Lahore, H. 19 De las razones por las que fallan los ensayos de vitamina D. Vitamina D basada en la ciencia 2025. https://hlahore.substack.com/p/19-of-the-reasons-that-vitamin-d

43. Villines, T.C.; Kim, A.S.; Gore, R.S.; Taylor, A.J. Niacina: la evidencia, el uso clínico y las direcciones futuras. Curr Atheroscler Rep 2012, 14, 49-59, doi: 10.1007/s11883-011-0212-1.

44. Lavigne, P.M.; Karas, R.H. El estado actual de la niacina en la prevención de enfermedades cardiovasculares: una revisión sistemática y metarregresión. J Am Coll Cardiol 2013, 61, 440-446, doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.030.

45. Al-Mohaissen, M.A.; Pun, Carolina del Sur; Frohlichj, J.J. Niacina: de los mecanismos de acción a los usos terapéuticos. Mini revisiones en química medicinal 2010, 10, doi: 10.2174/138955710791185046.

46. Sauve, AA NAD + y vitamina B3: del metabolismo a las terapias. J Pharmacol Exp Ther 2008, 324, 883-893, doi: 10.1124/jpet.107.120758.

47. Investigadores de AIM-HIGH; Boden, W.E.; Probstfield, J.L.; Anderson, T.; Chaitman, B.R.; Desvignes-Nickens, P.; Koprowicz, K.; McBride, R.; Teo, K.; Weintraub, W. Niacina en pacientes con niveles bajos de colesterol HDL que reciben terapia intensiva con estatinas. N Engl J Med 2011, 365, 2255-2267, doi: 10.1056/NEJMoa1107579.

48. Grupo de Colaboración HPS2-THRIVE; Landray, M.J.; Haynes, R.; Hopewell, J.C.; Parroquia, S.; Aung, T.; Tomson, J.; Wallendszus, K.; Craig, M.; Jiang, L.; et al. Efectos de la niacina de liberación prolongada con laropiprant en pacientes de alto riesgo. N Engl J Med 2014, 371, 203-212, doi: 10.1056/NEJMoa1300955.

49. Carter, S. Orígenes de la medicina ortomolecular. Integr Med (Encinitas) 2019, 18, 76-77. PMCID: PMC7217386

50. Hoffer, A.; Osmond, H.; Smythies, J. Esquizofrenia; un nuevo enfoque. II. Resultado de un año de investigación. J Ment Sci 1954, 100, 29-45, doi: 10.1192/bjp.100.418.29.

51. Hoffer, L. Psiquiatría ortomolecular: ¿Qué haría Abram Hoffer? Revista de Medicina Otomolecular 2014, 29: 2, 54-66. https://isom.ca/wp-content/uploads/Orthomolecular-Psychiatry-What-Would-Abram-Hoffer-Do-29.2.pdf

52. Pauling, L. Psiquiatría ortomolecular. Variar las concentraciones de sustancias normalmente presentes en el cuerpo humano puede controlar las enfermedades mentales. Ciencia 1968, 160, 265-271, doi: 10.1126/science.160.3825.265.

53. Fortino, N. Niacina y esquizofrenia: historia y oportunidad. Servicio de noticias de medicina ortomolecular 2014, 10 (18). https://orthomolecular.org/resources/omns/v10n18.shtml

54. Lipton, MA; Ban, T.A.; Kane, F.J.; Levine, J.; Mosher, L.R.; Wittenborn, R. TERAPIA ORTOMOLECULAR Y MEGAVITAMÍNICA EN PSIQUIATRÍA. https://www.psychiatry.org/File%20Library/Psychiatrists/Directories/Library-and-Archive/task-force-reports/tfr1973_Megavitamin.pdf

55. Megavitaminas y terapia ortomolecular en psiquiatría. Nutr Rev 1974, 32, supl 1: 44-47, doi: 10.1111 / j.1753-4887.1974.tb05190.x.

56. Athinarayanan, S.J.; Adams, R.N.; Hallberg, S.J.; McKenzie, A.L.; Bhanpuri, Nuevo Hampshire; Campbell, W.W.; Volek, J.S.; Phinney, Dakota del Sur; McCarter, J.P. Efectos a largo plazo de una novedosa intervención de atención remota continua que incluye cetosis nutricional para el tratamiento de la diabetes tipo 2: un ensayo clínico no aleatorizado de 2 años. Front Endocrinol (Lausana) 2019, 10, 348, doi: 10.3389/fendo.2019.00348.

57. Tay, J.; Thompson, C.H.; Luscombe-Marsh, Dakota del Norte; Wycherley, T.P.; Noakes, M.; Buckley, J.D.; Wittert, G.A.; Yancy, W.S.; Brinkworth, G.D. Efectos de una dieta baja en carbohidratos, alta en grasas insaturadas / baja en grasas saturadas restringida en energía versus una dieta alta en carbohidratos y baja en grasas en la diabetes tipo 2: un ensayo clínico aleatorizado de 2 años. Diabetes Obes Metab 2018, 20, 858-871, doi: 10.1111/dom.13164.

58. Saslow, L.R.; Daubenmier, J.J.; Moskowitz, J.T.; Kim, S.; Murphy, E.J.; Phinney, Dakota del Sur; Ploutz-Snyder, R.; Goldman, V.; Cox, R.M.; Mason, A.E.; et al. Resultados de doce meses de un ensayo aleatorizado de una dieta moderada en carbohidratos versus muy baja en carbohidratos en adultos con sobrepeso con diabetes mellitus tipo 2 o prediabetes. Nutr Diabetes 2017, 7, 304, doi: 10.1038/s41387-017-0006-9.

59. McKenzie, A.L.; Athinarayanan, S.J.; Van Tieghem, M.R.; Volk, BM; Roberts, C.G.P.; Adams, R.N.; Volek, J.S.; Phinney, Dakota del Sur; Hallberg, S.J. Efectos de 5 años de un nuevo modelo de atención remota continua con terapia nutricional restringida en carbohidratos, incluida la cetosis nutricional en la diabetes tipo 2: un estudio de extensión. Diabetes Res Clin Pract 2024, 217, 111898, doi: 10.1016/j.diabres.2024.111898.

60. Diagramas causales de Pearl, Judea para la investigación empírica | Biometrika | Académico de Oxford. Biometrika Diciembre de 1995, 82. https://academic.oup.com/biomet/article-abstract/82/4/669/251647

61. Hernán, M.A. La palabra C: Los eufemismos científicos no mejoran la inferencia causal a partir de datos observacionales. Am J Salud Pública 2018, 108, 616-619, doi: 10.2105/AJPH.2018.304337.

62. Longo, V.D.; Panda, S. Ayuno, ritmos circadianos y alimentación restringida en el tiempo en una vida saludable. Cell Metab 2016, 23, 1048-1059, doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.001.

63. Ludwig, D.S.; Ebbeling, C.B. El modelo de obesidad de carbohidratos e insulina: más allá de "calorías que entran, calorías que salen". JAMA Intern Med 2018, 178, 1098-1103, doi: 10.1001/jamainternmed.2018.2933.

64. Hoffer, A. Medicina ortomolecular para médicos; Keats Pub.: New Canaan, Connecticut, 1989; ISBN 978-0-87983-390-9.

65. Levy, T.E. Vitamina C, enfermedades infecciosas y toxinas; Xlibris Corporation LLC, 2002; ISBN 978-1-4628-3652-9