

Vitamina D y resultados de Salud

Otro jarrón de agua fría de los ensayos clínicos aleatorizados

AUTOR: Dr. Rafael Sánchez Borrego.



Director Médico Clínica DIATROS de Atención a la Mujer. Barcelona

Actualización de la información: Julio 2019.

La vitamina D es conocida por sus efectos sobre el metabolismo óseo y la homeostasis del calcio y fósforo. Más aún, se ha hecho un enfoque mundial de los efectos extraesqueléticos de esta vitamina liposoluble, a la que el New York Times calificó como “el fármaco maravilloso”.

La presencia de receptores de vitamina D en diversos tejidos como las células inmunes, las células beta en el páncreas y los miocitos cardíacos (Wolden-Kirk et al 2012), y las conclusiones de numerosos estudios observacionales en animales y en humanos han avalado el papel de la vitamina D más allá de la homeostasis del calcio y la salud ósea. Por ello, se ha asociado su déficit con numerosas enfermedades crónicas, como hipertensión, diabetes, autoinmunidad y cáncer (Holick 2010). La función “no clásica” de la vitamina D implica la regulación de la proliferación celular, la diferenciación, la apoptosis y la inmunidad innata y adaptativa (Umar et al 2018).

Vitamina D y Resultados de Salud Extraesqueléticos

Con la aparición de las conclusiones de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se ha producido un “déjà vu” comparable con otras relaciones fallidas de causalidad que, sobre todo los ginecólogos, hemos vivido en el pasado (Manson et al 2013). La mayoría de los ensayos no han podido demostrar beneficios significativos de la suplementación con vitamina D.

- No ha demostrado reducir la presión arterial sistólica en pacientes con prehipertensión e hipertensión (Arora et al 2015).
- No redujo el riesgo de enfermedad cardiovascular incidente o muerte (Scragg et al 2017).
- No logra reducir el riesgo de diabetes tipo 2 en pacientes con prediabetes (Pittas et al 2019).
- En el mayor ensayo de vitamina D, el *Vitamin D and Omega-3 Trial* (VITAL), durante una mediana de seguimiento de 5,3 años, ni la suplementación con vitamina D ni con ácidos grasos omega-3 evidenciaron una reducción en el riesgo de cáncer ni de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus o muerte cardiovascular) (Manson et al 2019).
- En pacientes con diabetes tipo 2, un estudio auxiliar secundario (VITAL-DKD trial), la suplementación rutinaria con vitamina D o ácidos grasos omega-3 no tuvo ningún papel en la prevención primaria de enfermedad renal crónica (de Boer et al 2019).

Comentarios

Aunque la evidencia acumulada respalde una asociación biológica de la suficiencia de vitamina D con la mejora de las funciones físicas y mentales, no existe evidencia definitiva de ECA controlados, bien diseñados y con poder estadístico. Sin embargo, la mayoría de los estudios apuntan a efectos protectores significativos de la vitamina D en humanos cuando el nivel sérico mínimo de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] supera los 30 ng/ml y se mantiene durante todo el año (Wimalawansa 2018).

Tras una valoración crítica de todos estos ensayos, observamos que dichas publicaciones tienen ciertas limitaciones (es decir, pacientes excluidos debido a un diagnóstico de osteoporosis, o con un mayor riesgo de fracturas y caídas, o porque tienen una deficiencia de vitamina D, etc.), por lo que las conclusiones y/o recomendaciones posteriores deberían abordarse con precaución (Aguilar et al 2019).

La mayoría de los ECA testan sobre una población con niveles medios de 25(OH)D casi normales al inicio del estudio, lo que deja abierta la cuestión de si los resultados serían diferentes si el reclutamiento se hubiera restringido a pacientes con deficiencia moderada o grave de vitamina D. Cuando se realizan análisis *post hoc* de subgrupos de pacientes con niveles basales inferiores de 25(OH)D (<20 y 20-30 ng/ml) se sugieren beneficios no significativos de la suplementación con vitamina D, lo que justifica realizar un ensayo nuevo y suficientemente potente restringido a esta subpoblación (Abrahamsen & Harvey 2019). Sin embargo, dados los beneficios conocidos de la vitamina D en la salud esquelética, sería éticamente difícil aleatorizar a los pacientes con deficiencia de vitamina D para recibir placebo durante el tiempo necesario para evaluar los efectos en dichas variables de salud extraesqueléticas.

Se requieren más datos para establecer claramente la causalidad. Actualmente, están en curso numerosos estudios (alrededor de 3.000) que mejorarán sustancialmente nuestro conocimiento sobre la vitamina D. Desafortunadamente, la mayoría de estos ECA tienen un diseño de estudio similar a los decepcionantes ensayos previos de nutrientes sin selección de individuos *sensibles* (por ejemplo, deficientes en vitamina D) y, por lo tanto, podrían no mostrar ningún efecto o incluso ser dañinos (Bouillon 2018).

A menudo trascienden todas estas noticias a la opinión pública, pero no se interpretan bien. Esto puede tener consecuencias negativas en el cumplimiento de los pacientes bajo suplementos de vitamina D. Sería desastroso si los pacientes con osteoporosis, deficiencia de vitamina D y con alto riesgo de fracturas y caídas interrumpieran la administración de suplementos de vitamina D (a menudo asociados con calcio) (Sánchez-Borrego 2012).

La conclusión es que aquellos pacientes que presentan hipovitaminosis D serán los que obtengan mayor beneficio de la suplementación con vitamina D.

Aunque parezca evidente... ¡Hay que recordarlo!

Referencias

1. Abrahamsen B, Harvey NC. Vitamin D supplementation for musculoskeletal health outcomes in adults – The end of the beginning? *Maturitas*. 2019 Apr; 122:87-88. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.10.011.
2. Aguilar J, Jódar E, Brañas F, Gómez Alonso C, González Lama Y, Malouf J, Sánchez-Borrego R, Segura de la Morena J, Suárez Pérez JA, Valdés Y Llorca C. Is vitamin-D supplementation not useful in patients at risk of fractures and falls? *Gynecol Endocrinol*. 2019 Aug 7:1-3. doi: 10.1080/09513590.2019.1650346. [Epub ahead of print]
3. Arora P, Song Y, Dusek J, et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation*. 2015; 131(3):254-262. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011732
4. Bouillon R. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Front Horm Res*. 2018; 50:72-88. doi: 10.1159/000486072. Epub 2018 Mar 29.
5. de Boer IH, Zelnick LR, Ruzinski J, et al. Effect of vitamin D and omega-3 fatty acid supplementation on kidney function in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019 Nov 8. [Epub ahead of print]. doi:10.1001/jama.2019.17380
6. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39(2):381-400. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.016.
7. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013; 310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040.
8. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al; VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019; 380(1):33-44. doi:10.1056/NEJMoa1809944
9. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al; D2d Research Group. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381(6):520-530. doi:10.1056/NEJMoa1900906
10. Sánchez-Borrego R. Is systematic supplementation with calcium/vitamin D necessary to treat postmenopausal osteoporosis? *Medicographia* 2012; 34(2):199.
11. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the Vitamin D Assessment Study: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017; 2(6):608-616. doi:10.1001/jamacardio.2017.0175
12. Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of Vitamin D Beyond the Skeletal Function: A Review of the Molecular and Clinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2018 May; 19(6). pii: E1618. doi: 10.3390/ijms19061618.
13. Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Jan; 175:60-81. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.016. Epub 2016 Sep 20.
14. Wolden-Kirk H, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Extraskeletal effects of vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012; 41(3):571-94. doi: 10.1016/j.ecl.2012.05.004. Epub 2012 Jun 29.