

Potencial influencia de los niveles de vitamina D sobre la mortalidad

Potential influence of vitamin D levels on mortality

Comentado de:

Sutherland JP, Zhou A, Hyppönen E. *Ann Intern Med.* 2022;175(11):1552-1559. doi: 10.7326/M21-3324. PMID: 36279545¹

Objetivo

Evaluar la presencia de una relación causal entre la deficiencia de vitamina D y la mortalidad global o la específica por cáncer, enfermedad cardiovascular o patología respiratoria en la población general.

Diseño y lugar

En base a datos secundarios recolectados por un estudio de cohorte prospectivo (UK Biobank), los autores llevaron a cabo un análisis de aleatorización mendeliana. Los participantes del estudio de la cohorte original fueron reclutados en Inglaterra, Escocia y Gales entre marzo de 2006 y Julio de 2010.

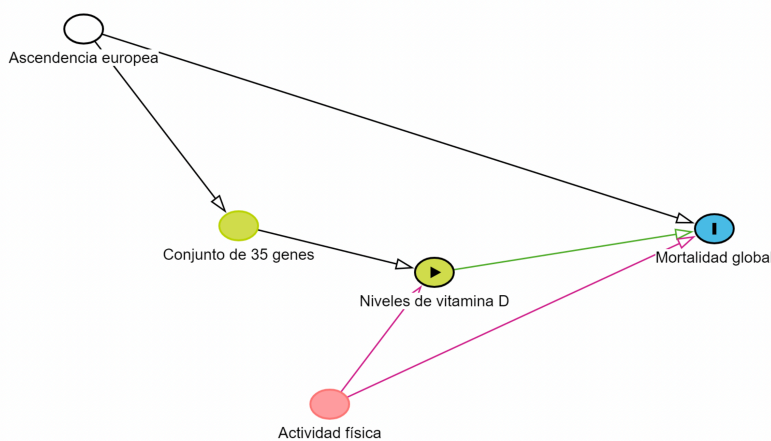
Participantes

En la cohorte original, los participantes respondieron a cuestionarios sobre su salud y su estilo de vida, recibieron un examen físico con medición de índices antropométricos y proporcionaron muestras biológicas. Para este estudio, fueron seleccionados todos los participantes no emparentados entre sí que tuvieron ascendencia europea blanca y tuvieron mediciones de niveles séricos de vitamina D y datos genéticos.

Evaluación de los factores de riesgo

El análisis de aleatorización mendeliana intenta reproducir las condiciones de un experimento en forma natural a partir de datos observacionales. Al igual que un ensayo clínico, este tipo de análisis propone identificar una relación causal entre el déficit de vitamina D y la mortalidad en forma directa, sin ajustar por otras variables. Sin embargo, deben cumplirse cuatro supuestos, detallados a continuación e ilustrados en la Figura 1, de los cuales sólo el primero es demostrable empíricamente²⁻⁵.

Figura 1. Diagrama acíclico dirigido que representa el esquema causal del estudio. La variable de exposición son los niveles de vitamina D y el desenlace es la mortalidad por todas las causas. La actividad física es un factor de confusión que se asocia con los niveles de vitamina D y con la mortalidad por todas las causas.



1) Relevancia. Debe haber un gen o un conjunto de genes que se asocien con los niveles de vitamina D. Los autores contaban con información genética de los participantes, incluyendo 35 variantes genéticas que influyen en los niveles de vitamina D e identificadas en estudios previos. En base a estas calcularon los niveles explicados o predichos genéticamente para cada individuo, es decir cuál es la parte de los niveles de vitamina D que se explica por la presencia de estos genes y no por otros factores ambientales. Además, para cada persona calcularon los niveles residuales de vitamina D (diferencia entre los niveles medidos y los niveles atribuibles a las variantes genéticas) y los clasificaron en estratos: menor a 25 nmol/L, 25 a 49,9 nmol/L, 50 a 74,9 nmol/L y 75 nmol/L o más. Quienes se encuentran en el mismo estrato

de niveles residuales de vitamina D tendrían los mismos niveles séricos de vitamina D si tuvieran las mismas variantes genéticas. Los niveles genéticamente predichos por estas 35 variables representaban solamente una pequeña parte de los niveles séricos totales, ya que había una correlación casi perfecta entre los niveles medidos y los residuales ($r = 0,986$).

2) Exclusión. Los genes no deben influir en la mortalidad por todas las causas, a través de otro camino que no sea los niveles de vitamina D. Aunque este supuesto no es comprobable empíricamente, los autores llevan a cabo una serie de análisis para mostrar su plausibilidad. Por ejemplo, evaluaron la existencia de una asociación entre los genes y otros factores de riesgo para mortalidad como el tabaquismo, el consumo de alcohol, el



nivel de actividad física, etc.

3) Independencia. No hay ninguna causa común de los genes y de la mortalidad por todas las causas. Aunque no comprobable empíricamente, este supuesto es plausible dado que los genes son asignados al azar durante la gametogénesis, mientras que la mortalidad depende de muchos factores tanto genéticos como ambientales. Una posible causa común es el linaje genético, que podría aumentar la probabilidad de que un individuo tenga los genes y a su vez aumentar la mortalidad por otros mecanismos. Este posible factor de confusión fue controlado mediante la restricción del análisis a participantes con ascendencia europea.

4) Monotonicidad. El efecto de los genes sobre los niveles de vitamina D siempre tiene la misma dirección, es decir: aumentan los niveles o bien los mantienen constantes, pero no los disminuyen.

Si se asumen estos cuatro supuestos como válidos, entonces todo cambio que observemos en la mortalidad por todas las causas en relación a cambios en el puntaje genético podrá ser atribuible a los niveles de vitamina D, sin necesidad de ajustar por otras variables, permitiendo inferir una relación de causa-efecto.

Medición de resultados principales

Los desenlaces principales fueron la mortalidad por todas las causas y la específica por causas cardiovasculares, respiratorias o cáncer. Los datos fueron recuperados a partir de los registros del sistema de salud del Reino Unido.

Resultados principales

En total fueron incluidos 307.601 participantes en el análisis, con edad comprendida entre 37 y 73 años al momento del reclutamiento. Hubo 18.700 muertes durante los 14 años de seguimiento.

Fue observada una asociación entre los niveles genéticamente explicados de vitamina D y la mortalidad por todas las causas, que no fue lineal. En las personas con niveles residuales de vitamina D en rango de deficiencia o insuficiencia (menores de 30 o entre 30 y 50 nmol/L, respectivamente), es decir en aquellas personas que por su determinada combinación de factores ambientales tenían niveles bajos de vitamina D, un aumento de los niveles genéticamente explicados estuvo asociado con un descenso en la mortalidad global, mientras que este efecto no fue observado en el subgrupo de pacientes con niveles residuales de vitamina D en rango de suficiencia (mayor de 50 nmol/L). En comparación con quienes tenían una vitamina D residual de 50 nmol/L, un descenso en los niveles genéticamente explicados de vitamina D estuvo asociado con un aumento en la mortalidad global de 6 veces (cociente de probabilidades u odds ratio [OR] 6; intervalo de confianza [IC] del 95 % 3,22 a 11,17) en individuos con vitamina D residual de 10 nmol/L y de 25 % en individuos con vitamina D residual de 25 nmol/L (OR 1,25, IC 95 % 1,16 a 1,35).

Hubo un efecto similar para los desenlaces de mortalidad específica por cáncer, por enfermedad cardiovascular o por patología respiratoria.

Conclusiones de los autores

Los resultados de este estudio apoyan una relación causal entre la deficiencia o insuficiencia de vitamina D y la mortalidad por todas las causas.

Fuente de financiamiento / Conflicto de interés de los autores: Estudio financiado por el National Health and Medical Research Council, organismo de financiación australiano para la investigación médica. A su vez, la investigadora principal recibió financiamiento del Departamento de Educación del Gobierno de Australia.

Comentario

En las últimas décadas, se ha discutido mucho acerca del rol de la deficiencia de vitamina D en el desarrollo de varias enfermedades, desde el cáncer, las enfermedades cardiovasculares e infecciosas hasta la osteoporosis y el riesgo incrementado de fracturas. La deficiencia de esta vitamina tiene una elevada prevalencia por lo que, si se confirmara su rol causal en distintas enfermedades, podría implicar un importante problema de salud pública. Según estimaciones de 2015, el 43,3 % de la población argentina tiene niveles séricos deficientes de vitamina D, aunque cabe destacar que existe una gran dificultad para establecer el punto de corte de los valores normales y para estandarizar la medición en los estudios epidemiológicos⁶. Los argumentos acerca del rol potencial del déficit de esta vitamina en la patogenia de diversas entidades se basan en hipótesis fisiopatológicas —dada su participación en numerosos procesos biológicos— y en los hallazgos de estudios observacionales que han documentado un aumento de la mortalidad global y de la incidencia de enfermedades relacionadas con niveles bajos de vitamina D⁷. Sin embargo, los estudios observacionales no terminan de contestar la pregunta acerca del rol causal del déficit de vitamina D en el desarrollo de estas enfermedades, ya que como señalan los autores en la introducción del estudio resumido, podría existir una causalidad reversa además de la presencia de confundidores no medidos¹, lo que representa una limitación importante para establecer inferencia causal con datos observacionales.

Este trabajo intenta resolver la incógnita mediante un análisis de aleatorización mendeliana, que consiste en un subtipo de análisis de variable instrumental y que se desarrolla en detalle en otro artículo en este número de la revista (ver *Análisis mediante variables instrumentales para establecer causalidad en investigaciones observacionales*²). Los autores intentan encontrar una relación causal entre el déficit de vitamina D y la mortalidad utilizando como variable instrumental un puntaje genético que combina el efecto de múltiples alelos a través de métodos estadísticos. El puntaje genético es relevante ya que se encuentra relacionado con los niveles de vitamina D y los autores llevan a cabo una serie de análisis para mostrar que es poco plausible que esa carga genética afecte a la mortalidad por todas las causas a través de otros caminos que no sean los niveles de vitamina D. Con respecto a los resultados, estos autores encontraron que el puntaje genético aumenta la mortalidad en individuos con déficit de vitamina D. En este caso, el puntaje genético sería equivalente a una intervención para aumentar los niveles de vitamina D en esta población, que resulta efectiva en individuos con deficiencia, pero no en aquellos con niveles normales. Si bien el estudio parece ser suficiente para establecer un rol causal de los niveles de vitamina D en la mortalidad por todas las causas, una limitación fundamental es que no se presenta un mecanismo de acción claro de los genes, que, como reconocen los autores de un estudio similar publicado en 2021⁸, podrían actuar de manera distinta a la suplementación de vitamina D. Por otro lado, este estudio fue recientemente retractado y republicado debido

a la advertencia de problemas serios en los análisis de aleatorización mendeliana originales, no encontrando asociación causal entre los niveles de vitamina D y la mortalidad global⁹. Por estos motivos no queda claro si la suplementación u otras intervenciones disponibles en la actualidad destinadas a aumentar los niveles de vitamina D, como la exposición solar, podrían ser útiles en la población general^{1,10}. Esto se encuentra en consonancia con los resultados de múltiples ensayos clínicos que demostraron que la suplementación con vitamina D no disminuyó la mortalidad ni tuvo un impacto positivo en otros desenlaces clínicamente importantes, incluso en las personas que tenían niveles deficientes de esta vitamina¹¹⁻¹⁴.

Desde el punto de vista de la atención primaria, la pregunta que más nos interesaría responder es si identificar a las personas con déficit de vitamina D y tratarlas con los medios que tenemos disponibles (p. ej., la suplementación) o bien la suplementación de determinados grupos poblacionales en forma universal, mejoran los desenlaces clínicos. Teniendo en cuenta los hallazgos inconsistentes informados por la bibliografía, la Fuerza de Tareas de Servicios Preventivos de los EE.UU. (USPSTF, por sus iniciales en inglés) emite una recomendación de tipo I, es decir no se pronuncia a favor ni en contra de la medición de niveles séricos de vitamina D o su suplementación en adultos sanos, por considerar que la evidencia aún es insuficiente¹¹. Sin embargo, a la luz de los resultados de ensayos clínicos aleatorizados que han mostrado que la suplementación con vitamina D no mejora la mortalidad u otros desenlaces importantes como la incidencia de fracturas¹²⁻¹⁵, incluso en personas que presentan niveles séricos bajos, algunos expertos hablan de un 'veredicto definitivo' en contra de la suplementación con vitamina D en la población general¹⁶.

Conclusiones de los comentaristas

A pesar de que el estudio comentado muestra una relación causal entre la deficiencia de vitamina D y la mortalidad global y específica por causas cardiovasculares, respiratorias y oncológicas, no nos permite conocer el tamaño del efecto ni responder la pregunta acerca de cómo revertirlo o modificarlo. En la actualidad, no hay evidencia científica suficiente para avalar el tamizaje de deficiencia de vitamina D o la suplementación con esta vitamina en la población general.

Sofía Abud Zientek [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. sofia.abud@hospitalitaliano.org.ar]

Maria del Pilar Pagani [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. pilar.pagani@hospitalitaliano.org.ar]

Sebastián Sguiglia [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires; Departamento de Medicina, Instituto Universitario del Hospital Italiano. sebastian.sguiglia@hospitalitaliano.org.ar]

Abud S, Pagani MP, Sguiglia S. Potencial influencia de los niveles de vitamina D sobre la mortalidad. *Evid Actual Pract Ambul.* 2023;26(4):e007066. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V2711.7066>. Comentado de: Sutherland JP, Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D Deficiency Increases Mortality Risk in the UK Biobank : A Nonlinear Mendelian Randomization Study. *Ann Intern Med.* 2022;175(11):1552-1559. doi: 10.7326/M21-3324. PMID: 36279545.

Referencias

- Sutherland JP, Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D Deficiency Increases Mortality Risk in the UK Biobank : A Nonlinear Mendelian Randomization Study. *Ann Intern Med.* 2022;175(11):1552-1561.
- Sguiglia S. Análisis mediante variables instrumentales para establecer causalidad en investigaciones observacionales. *Evid Actual Práct Ambul.* 2023;26(4):e007097.
- Davies NM, Holmes MV, Smith GD. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ.* 2018;362:k601.
- Huntington-Klein N. Chapter 19 - Instrumental Variables | *The Effect*; 2023. Available from: <https://theeffectbook.net/ch-InstrumentalVariables.html> [Last access: 2023-11-07].
- Hernán MA, Robins JM. *Causal Inference: What If.* vol. 2023. a ed Boca Raton: Chapman Hall, editor;. Available from: <https://www.hsph.harvard.edu/miguelhernan/causal-inference-book/>.
- Puche RC. Sobre la prevalencia de hipovitaminosis D en Argentina. *Med B Aires.* 2015;75(3):183-189. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802015000300013.
- Liu D, Meng X, Tian Q, Cao W, Fan X, et al. Vitamin D and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Observational Studies, Randomized Controlled Trials, and Mendelian Randomization Studies. *Adv Nutr.* 2022;13(4):1044-1062.
- Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/Vitamin D Studies Collaboration. Estimating dose-response relationships for vitamin D with coronary heart disease, stroke, and all-cause mortality: observational and Mendelian randomisation analyses. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):837-883.
- Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/Vitamin D Studies Collaboration. Estimating dose-response relationships for vitamin D with coronary heart disease, stroke, and all-cause mortality: observational and Mendelian randomisation analyses. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(1):e2-e11.
- Huntington-Klein N. *The Effect: An Introduction to Research Design and Causality* | *The Effect*; Available from: <https://theeffectbook.net/index.html>.
- Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, US Preventive Services Task Force, et al. US Preventive Services Task Force. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021;325(14):1436-1442.
- LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *N Engl J Med.* 2022;387(4):299-309.
- Chiaborelli M. La suplementación con vitamina D no disminuyó la incidencia de fracturas en adultos sanos mayores de 50 años. Comentado de: Neale RE, et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(2):120-128. DOI: 10.1016/s2213-8587(21)00345-4. PMID: 35026158. *Evid actual práct ambul.* 2022; 25(2):e007013. *Evid Actual Práct Ambul.* 2022;25(2):e007013.
- Neale RA, Baxter C, Duarte-Romero B, et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(2):120-128.
- Riganti P. La suplementación con vitamina D no disminuyó la incidencia de fracturas en adultos sanos mayores de 50 años. Comentado de: LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. *N Engl J Med* 2022; 387:299-309. PMID: 35939577. *Evid Actual Práct Ambul.* 2023;26(3):e007083.

16. Cummings SR, Rosen C. VITAL Findings - A Decisive Verdict on Vitamin D Supplementation. NEJM. 2022;387(4):368–370.

