

## PARA PUBLICACIÓN INMEDIATA

Servicio de noticias de medicina ortomolecular, 17 de febrero de 2022

### Es oficial: la vitamina D reduce la incidencia de la autoinmunidad Y una breve revisión del creciente cuerpo de conocimiento sobre la vitamina D por Michael Passwater

OMNS (17 de febrero de 2022) El ensayo de vitamina D y Omega 3 (VITAL) dirigido por Harvard, publicó recientemente hallazgos que muestran un resultado significativo (22 %) y estadísticamente significativo ( $p = 0,05$ , índice de riesgo = 0,78 IC del 95 % = 0,61 - 0,99 ) reducción en la incidencia de enfermedades autoinmunes en adultos mayores que toman 2000 UI (50 mcg) por día durante 5 años. [1] Este fue un gran estudio nacional que involucró a 12,786 hombres de 50 años o más y 13,085 mujeres de 55 años o más. Fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El British Medical Journal señala: "La importancia clínica de este ensayo es alta porque estos son suplementos no tóxicos bien tolerados y faltan otros tratamientos efectivos para reducir la incidencia de enfermedades autoinmunes". En 2017, los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) estimaron que 23,5 millones de estadounidenses, >7 % de la población, padecía una enfermedad autoinmune. El NIH señaló que la prevalencia parecía estar aumentando. [2]

Ilustrando la alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en los EE. UU., el 13 % de los participantes en el ensayo VITAL tenían niveles de vitamina D < 20 ng/mL (50 nmol/L) al comienzo del ensayo, y el 45 % tenían niveles < 30 ng/mL (75 nmol/L). A un subgrupo de participantes (1644 personas) se les evaluaron los niveles de vitamina D un año después del estudio. En conjunto, los participantes que tomaron 2000 UI de vitamina D tuvieron un aumento del 40 % en los niveles de vitamina D a 41,8 ng/mL (104,5 nmol/L), mientras que los participantes en el grupo de placebo de aceite de soya permanecieron similares al valor inicial (30,7 ng/mL, 77,1 nmol/L). Las fortalezas de este estudio incluyen su tamaño y diversidad; su diseño como un ensayo aleatorio prospectivo, controlado con placebo, el "estándar de oro" para los estudios de medicamentos médicos; su medición inicial de los niveles sanguíneos de vitamina D y las pruebas de seguimiento de una muestra de participantes, en lugar de basarse en estimaciones de ingesta; el uso de una dosis significativa y segura de más del doble de la dosis diaria recomendada de vitamina D en los EE. UU. y su duración con una mediana de tiempo de seguimiento de 5,3 años.

***Los "valores P" son una expresión del grado de probabilidad de que los resultados de un experimento que prueba una hipótesis se deban al azar. En términos generales, cuanto menor sea el valor de P, mayor será la fiabilidad de los datos.***

Pero los estudios de nutrientes requieren enfoques diferentes a los estudios de fármacos. [3,4,5] Una debilidad del ensayo VITAL fue la ausencia de evaluación de nutrientes sinérgicos. Además, con reconocimiento por el principio de individualidad bioquímica de Roger Williams, [6] hubiera sido interesante y útil comparar los resultados para cada rango de niveles de vitamina D alcanzados después de la intervención de dosis fija (p. ej., estratificar a los participantes por niveles de vitamina D alcanzados < 20, 20 - 29, 30-39, 40-49, 50-59). Sin embargo, esto habría requerido más mediciones, aumentando así el costo del juicio.

Las 3 D para las evaluaciones de vitamina D (y cualquier nutriente):

**Dosis** - cuánto del nutriente llegó a la sangre/tejido; si el individuo alcanzó y mantuvo niveles suficientes o terapéuticos.

RDA de EE. UU. (2010)		Recomendación de 220 expertos en vitamina D [7]	Suplemento personal de D3 de 193 expertos en vitamina D [7] *excluye al profesor que toma 200 000 UI/día para enfermedades autoinmunes
0 - 12 meses	400 UI / día	2000 - 4000 UI/día	Rango = 0 - 50.000 UI/día 29 toma ≥ 10.000 UI/día Promedio = 5.175 UI/día Mediana = 4000 UI/día Moda = 4000 UI/día
1 - 70 años	600 UI / día		
71+ años	800 UI / día		
embarazada o amamantando	600 UI / día		
Las personas con enfermedad renal deben controlar de cerca los niveles de vitamina D			
Ajustar la exposición a la luz solar, la ingesta de D3 y los cofactores para mantener los niveles de vitamina D en el rango de 40-60 ng/mL se asocia con un menor riesgo de autoinmunidad, enfermedades respiratorias y otras enfermedades. Los niveles en sangre de hasta 100 ng/mL generalmente son seguros con una cantidad adecuada de vitamina K2.			
Ingesta diaria necesaria de todas las fuentes (luz solar, alimentos y/o suplementos) de vitamina D para que el 97,5 % de las personas alcance: 20 ng/ml = 3875 UI D3 (97 mcg); 30 ng/mL = 6200 D3 (155 mcg) [7]			

**Duración** : cuánto tiempo se mantuvieron niveles suficientes o terapéuticos. La vitamina D tiene amplios efectos epigenéticos, afectando a más de 3000 genes. Se ha estimado que hasta un 3-4% del genoma puede estar influenciado por la vitamina D. Estas influencias genéticas pueden ser especialmente importantes durante el desarrollo fetal. [8] La vida media de la forma activa de la vitamina D es de aproximadamente 4 horas, y la vida media de la forma prehormonal de la vitamina D es de 2 a 3 semanas. Sin embargo, los efectos de las proteínas de los genes regulados al alza y a la baja por la vitamina D pueden tardar aún más en tener su impacto biológico. Se aplica el concepto de Bruce Ames de "proteínas de longevidad". [9] Con la saturación de un conjunto completo de nutrientes, el metabolismo celular puede expandirse desde la producción de solo proteínas de supervivencia hasta la producción de proteínas adicionales que él llamó "proteínas de longevidad". Por estas razones, es importante mantener la vitamina D en el rango saludable de forma continua en lugar de esperar hasta que se presente la enfermedad. Cuando se necesita una terapia de rescate, el calcifediol (25OHD) aumenta los niveles de vitamina D activa más rápidamente que el colecalciferol (D3). [10-12] (ver <http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v17n17.shtml> y <http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v16n55.shtml> para discusiones sobre apoyo nutricional en enfermedades críticas ).

**Interacciones dinámicas** : ¿se mantuvieron niveles suficientes de cofactores sinérgicos? El magnesio es necesario en ocho pasos del metabolismo de la vitamina D. [\[13,14\]](#) La selenocisteína intracelular también puede ser un factor limitante en la producción y función de la vitamina D. El aumento de glutatión y cisteína puede aumentar la producción de vitamina D incluso sin la ingesta de vitamina D o la exposición a la luz solar. A su vez, la vitamina D aumenta la producción de varias selenoproteínas. [\[15-17\]](#) La vitamina C y el zinc también contribuyen a las acciones de la vitamina D, y es importante equilibrar la vitamina D con la vitamina K2 para garantizar que el calcio movilizado llegue a donde se necesita en lugar de depositarse en las arterias. 100 mcg K2 por cada 5000 UI D3 es una buena proporción para el bienestar. [\[18,19\]](#)

En la investigación, los controles también importan. Este mismo estudio VITAL también analizó los efectos de complementar 1000 mg/día de omega-3 frente a un placebo. Se observó una reducción del 15 % en la incidencia de enfermedades autoinmunes en comparación con el grupo de control. Sin embargo, esto no alcanzó significación estadística. Curiosamente, el aceite de oliva, que se sabe que es antiinflamatorio y una fuente de vitamina K, se usó como placebo para comparar. Es posible que la elección de un placebo no inerte atenuara la señal del verdadero beneficio de la intervención con omega-3.

### **Vitamina D: influencia en el sistema inmunológico**

El estudio VITAL añade un apoyo importante sobre los beneficios de la vitamina D para el sistema inmunitario. La vitamina D regula la homeostasis del calcio y el fosfato en el cuerpo. El calcio es importante para mucho más que huesos fuertes. [\[20-23\]](#) El calcio ionizado movilizado es esencial para las contracciones musculares, los impulsos nerviosos, la señalización celular, la coagulación de la sangre, la función inmunológica y para catalizar cientos de reacciones enzimáticas en todo el cuerpo. Casi todas las células del cuerpo tienen receptores de vitamina D (VDR). El intestino, los huesos, los riñones, las glándulas paratiroides y las células inmunitarias (células T, células B, células dendríticas, macrófagos) tienen altos niveles de VDR. La enzima CYP27B1 que produce la forma activa de vitamina D y el ligando para VDR también se expresa ampliamente en muchas células de todo el cuerpo. El hígado y los riñones producen gran parte de la vitamina D activa en el cuerpo; sin embargo, las células inmunitarias activadas también producirán 1,25(OH)<sub>2</sub>D cuando el sustrato 25OHD esté presente para convertirlo en la hormona activa. La hormona paratiroidea (PTH) regula la producción de la forma activa de vitamina D en células no inmunes.

La vitamina D tiene influencias importantes en muchas fases de la rama innata del sistema inmunitario (celular, complemento, péptidos antimicrobianos, lectinas, aspectos de la inmunidad que no producen anticuerpos) y también en la rama adaptativa del sistema inmunitario (aspectos productores de anticuerpos). de inmunidad). La rama adaptativa del sistema inmunológico tiene dos fases principales. La fase efectora implica la producción de anticuerpos, mientras que la fase reguladora implica la eliminación de las células B que producen anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con las propias células. El bloqueo del anticuerpo-antígeno y el ajuste de la llave no siempre son exactos. Incluso las personas sanas tienen clones de células B autorreactivas. [\[24\]](#) Puede existir una similitud entre un antígeno "extraño" y un elemento de la membrana de la célula huésped o un anticuerpo puede superponerse a la parte de la membrana de un complejo neoantígeno-membrana. Cuando se estimulan las células B con estos anticuerpos autorreactivos o autorreactivos para que se

dividan en masa y produzcan sus anticuerpos, las células inmunitarias reguladoras (Treg) deben destruirlas para minimizar las autolesiones. El desequilibrio o disfunción en la fase reguladora de la respuesta inmune adaptativa es el principal mecanismo de las enfermedades autoinmunes en humanos. [25] Curiosamente, varias áreas sensibles del cuerpo, el cerebro, la cámara anterior de los ojos y los testículos carecen de respuestas inmunitarias adaptativas. El riesgo de daño colateral por la producción de anticuerpos en estas áreas es demasiado grande.

La forma activa de vitamina D: [26,27]

- Aumenta la producción de catelicidina y defensinas
- Disminuye la maduración de las células dendríticas, la expresión de moléculas presentadoras de antígeno HLA DR y la expresión de moléculas de coestimulación como CD40, CD80 y CD86
- Disminuye los linfocitos Th1, Th9, Th17, disminuyendo IL-2, IL-6, IFN-gamma, IL-12, IL-17, IL-23
- Aumenta la producción de Treg y la producción de la citoquina IL-10
- Aumenta la producción y el mantenimiento de las células de memoria inmune

El efecto general es una respuesta inmunitaria innata más fuerte y una respuesta inmunitaria adaptativa más segura.

### **Breve historia de las observaciones clínicas sobre la vitamina D**

- En 1903, Niels Ryberg Finsen recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina "en reconocimiento a su contribución al tratamiento de enfermedades... con radiación de luz concentrada, por lo que ha abierto una nueva vía para la ciencia médica". [28]
- Los sanatorios y el aceite de hígado de bacalao fueron tratamientos comunes para la tuberculosis y otras infecciones durante muchas décadas. [29]
- Dos estudios en Carolina del Sur en la última década mostraron reducciones significativas en los nacimientos prematuros (57 % menos IC del 95 % RR = 0,22 - 0,83 y 62 % menos p = 0,002) en mujeres con niveles de vitamina D  $\geq 40$  ng/mL en comparación con las mujeres con niveles de vitamina D  $< 20$  ng/mL. [30,31]
- Un análisis combinado de más de 2300 mujeres  $\geq 55$  años de edad de un ensayo controlado aleatorizado y un estudio de cohorte prospectivo mostró que las participantes con un nivel de vitamina D  $\geq 40$  ng/mL tenían un riesgo 67 % menor de cáncer invasivo en comparación con las participantes con un nivel de vitamina D nivel  $< 20$  ng/mL. [32] Se observaron resultados similares con el cáncer de mama cuando se compararon personas con niveles de vitamina D  $>60$  ng/mL con personas con niveles de vitamina D  $<20$  ng/mL. [33]
- En 2018, el grupo de investigación del ensayo VITAL publicó la conclusión de que 2000 UI de suplementos de vitamina D por día no tenían impacto en el riesgo de cáncer. [34] Sin embargo, sus datos muestran una reducción del 25 % en el riesgo de cáncer después de los primeros 2 años del estudio. [35]
- En 2014 se publicó un metanálisis de 32 estudios que mostraba un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en personas con un nivel de vitamina D = 30 ng/mL en

comparación con aquellas con un nivel de vitamina D > 30 ng/mL (Hazard Ratio = 1,9 , IC 95% = 1,6 - 2,2, p=0,001). [36]

- De la tuberculosis al COVID
  - Dos estudios españoles recientes sobre el tratamiento de la covid-19 aguda demostraron la eficacia del calcifediol para reducir los ingresos en UCI y la mortalidad. [11-12]
  - En febrero de 2022, un estudio retrospectivo en Israel de 253 adultos consecutivos ingresados en el hospital para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 con una medición de vitamina D disponible entre 14 y 730 días antes de la admisión mostró un mayor riesgo de enfermedad grave (48,1 % frente a . 10%) y muerte (25,6% vs 5%) en aquellos con niveles de vitamina D < 20 ng/mL vs ≥ 20 ng/mL. [33] Este fue un estudio de seguimiento de un gran estudio de población retrospectivo de casos y controles que relacionó la deficiencia de vitamina D con un mayor riesgo de infección por Covid-19. [37,38] Los estudios en tres países diferentes mostraron una asociación entre la deficiencia de selenio y la enfermedad grave por SARS-CoV-2 [39-41]. Aunque ahora se han establecido las relaciones entre la vitamina D y las selenoproteínas, no se han publicado estudios que midan tanto el selenio como la vitamina D en pacientes con SARS-CoV-2.
  - Un estudio publicado en febrero de 2022 en México mostró una mejor supervivencia de los pacientes con SARS-CoV-2 de alto riesgo ingresados en el hospital cuando recibieron apoyo nutricional adicional. [42] 7 (17,5 %) de 40 pacientes que recibieron atención estándar murieron, mientras que 1 (2,5 %) de 40 pacientes que recibieron apoyo nutricional especial murió. El apoyo nutricional extra consistió en:
    - Complejo B: 10 mg de cianocobalamina, 100 mg de tiamina y 100 mg de piridoxina administrados por vía intramuscular cada 24 h durante los primeros 5 días.
    - Un sobre por vía oral después de las comidas de la mañana y otro después de las cenas, diluidos en 400 mL de agua cada uno, durante toda la intervención por un máximo de 21 días. Cada sobre contenía: Spirulina Maxima 2,5 g, ácido fólico 5 mg, glutamina 5 g, proteína vegetal 10 g, levadura de cerveza, amaranto, ácido ascórbico 1 g, zinc 20 mg, selenio 100 mcg, colestiferol (D3) 2000 UI, resveratrol 200 mg, ácidos grasos Omega-3 1 g, L-Arginina 750 mg, inulina 20 g y magnesio 400 mg.
    - Probióticos: Saccharomyces boulardii 500 mg diarios durante 6 días por vía oral
  - Una sólida serie de publicaciones de 2021 mostró los beneficios de la vitamina D para el covid-19 y otras enfermedades importantes. Consulte "Principales artículos sobre vitamina D en 2021: Beneficios ignorados en el momento en que más se necesitan" por William B. Grant, PhD <http://orthomolecular.org/resources/omns/v18n02.shtml>

La vitamina D es importante para una amplia gama de funciones en la biología humana desde la concepción en adelante. Ahora tenemos más evidencia que apunta hacia la importancia de mantener un nivel de vitamina D en el rango de 40-60 ng/mL, además de mantener niveles adecuados de nutrientes sinérgicos para combatir infecciones, mantener una inmunidad útil y también para prevenir reacciones autoinmunes dañinas.

## Referencias

1. 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>
2. Comité Coordinador de Enfermedades Autoinmunes de NIH: Plan de Investigación de Enfermedades Autoinmunes, marzo de 2005. <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/adccfinal.pdf>
3. 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>
4. Smith RG. (2022) Vitaminas y minerales para reducir el riesgo de enfermedad: agregando a la evidencia. Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n10.shtml>
5. Cheng RZ. (2020) Covid-19 destaca las deficiencias de la medicina basada en evidencia. J Orthomol Med. 35:1-7. <https://isom.ca/article/covid-19-highlights-the-shortcomings-of-evidence-based-medicine>
6. Williams RJ (1998) Individualidad bioquímica. Colina McGraw; 1ª edición (11 de septiembre de 1998) ISBN-13: 978-0879838935
7. Más de 200 científicos, médicos y autoridades líderes piden un mayor uso de vitamina D para combatir el COVID-19 La evidencia científica indica que la vitamina D reduce las infecciones y las muertes. Carta abierta #VitaminDforAll, octubre de 2020. <https://vitamind4all.org/letter.html>
8. Wagner CL y Hollis BW (2018) Las implicaciones del estado de la vitamina D durante el embarazo en la madre y su hijo en desarrollo. Endocrinol frontal. 9:500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30233496>
9. Ames BN (2018) Prolongación del envejecimiento saludable: vitaminas y proteínas para la longevidad. Proc Nat Acad Sci USA 115:10835-10844. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30322941>
10. Bouillon R, Quesada-Gomez JM (2021) Sistema endocrino de vitamina D y COVID-19. JBMR Plus. 5:e10576. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34950831>

11. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. (2020) Efecto del tratamiento con calcifediol y la mejor terapia disponible versus la mejor terapia disponible en la admisión a la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad entre pacientes hospitalizados por COVID-19: un estudio clínico piloto aleatorizado. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 203:105751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871238>
12. Nogués X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M, et al. (2021) Tratamiento con calcifediol y resultados relacionados con COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 106:e4017-e4027. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097036>
13. Dean C (2017) *El milagro del magnesio*, 2.ª ed. Libros Ballantine. ISBN-13: 978-0399594441
14. Deng X, Song Y, Manson JE, et al. (2013) Magnesio, estado de vitamina D y mortalidad: resultados de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de EE. UU. (NHANES) de 2001 a 2006 y NHANES III. *BMC Med* 11:187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23981518>
15. Jain SK, Parsanathan R, Achari AE, et al. (2018) El glutatión estimula los genes reguladores de la vitamina D y del metabolismo de la glucosa, reduce el estrés oxidativo y la inflamación, y aumenta los niveles de 25-hidroxi-vitamina D en la sangre: un enfoque novedoso para tratar la deficiencia de 25-hidroxivitamina D. Señal antioxidante redox. 29:1792-1897. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30160165>
16. Álvarez JA, Chowdhury R, Jones DP, et al. (2014) El estado de la vitamina D se asocia de forma independiente con el estado redox del glutatión plasmático y del tior/disulfuro de cisteína en adultos. *Clin Endocrinol (Oxf)* 81:458-466. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24628365>
17. Parsanathan R, Jain SK. (2019) La deficiencia de glutatión induce alteraciones epigenéticas de los genes del metabolismo de la vitamina D en el hígado de ratones obesos alimentados con una dieta rica en grasas. *Sci Rep.* 9:14784. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31616013>
18. Flore R, Ponziani FR, Di Rienzo TA, et al. (2013) Algo más que decir sobre la homeostasis del calcio: el papel de la vitamina K2 en la calcificación vascular y la osteoporosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 17:2433-2440. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24089220>
19. Schwalfenberg GK. (2017) Vitaminas K1 y K2: el grupo emergente de vitaminas requeridas para la salud humana. *J Nutr Metab.* 2017:6254836. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28698808>
20. Bicicleta DD. (2016) Acciones extraesqueléticas de la vitamina D. *Ann NY Acad Sci.* 1376:29-52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27649525>
21. Aranow C (2011) La vitamina D y el sistema inmunológico. *J Investig Med.* 59:881-886. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527855>
22. Fan YG, Pang ZQ, Wu TY, et al. (2020) La deficiencia de vitamina D exacerba las patologías similares al Alzheimer al reducir la capacidad antioxidante. *Radic Libre Biol Med.* 161:139-149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068737>

23. Gönen MS, Alaylioglu M, Durcan E, et al. (2021) La suplementación rápida y eficaz con vitamina D puede presentar mejores resultados clínicos en pacientes con COVID-19 (SARS-CoV-2) al alterar los sueros INOS1, IL1B, IFNg, Cathelicidin-LL37 e ICAM1. *Nutrientes* 13:4047. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836309>
24. Hombre D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. (2006) *Inmunología*. 7ª ed. Filadelfia, Pensilvania: Mosby Elsevier.
25. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK (2015) Mecanismos de autoinmunidad humana. *J Clin Invest*. 125:2228-2233. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25893595>
26. Cantorna MT, Snyder L, Lin YOD, Yang L. (2015) Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D Regulation of T-cells. *Nutrientes* 7:3011-3021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25912039>
27. Looman KIM, Jansen MAE, Voortman T, et al. (2017) El papel de la vitamina D en las células T de memoria circulantes en niños: el estudio de la generación R. *Pediatr Allergy Immunol*. 28:579-587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28686349>
28. El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1903. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1903/summary>
29. Williams C. (1849) Sobre el uso y la administración de aceite de hígado de bacalao en el consumo pulmonar. *London Journal of Medicine* 1849, 1:1-18.[Google Scholar]
30. Wagner CL, Baggerly C, McDonnell S, et al. (2016) Análisis post-hoc del estado de la vitamina D y reducción del riesgo de parto prematuro en dos cohortes de embarazos con vitamina D en comparación con las tasas de March of Dimes de Carolina del Sur de 2009-2011. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 155:245-251. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26554936>
31. McDonnell SL, Baggerly KA, Baggerly CA, et al. (2017) Concentraciones maternas de 25(OH)D >40 ng/mL asociadas con un 60 % menos de riesgo de parto prematuro entre pacientes obstétricas generales en un centro médico urbano. *PLoS One* 12: e0180483. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738090>
32. McDonnell SL, Baggerly C, French CB, et al. (2016) Las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D >40 ng/ml se asocian con un riesgo de cáncer >65 % menor: análisis agrupado de un ensayo aleatorizado y un estudio de cohorte prospectivo. *PLoS Uno* 11:e0152441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049526>
33. McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, et al. (2018) Riesgo de cáncer de mama marcadamente menor con concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D > 60 frente a < 20 ng/mL (150 frente a 50 nmol/L); Análisis combinado de dos ensayos aleatorios y una cohorte prospectiva. *PLoS Uno* 13:e0199265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29906273>



34. Manson JE, Cook NR, Manson I-ML, 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>
35. Instituto de Investigación de Nutrientes para la Salud GrassRoots. Reducción de riesgos con vitamina D y omega-3: resultados de ensayos VITAL (2018). <https://www.grassrootshealth.net/document/risk-reduction-vitamin-d-omega-3-vital-trial-results-2018>
36. Garland CF, Kim JJ, Mohr SB, et al. (2014) Metanálisis de la mortalidad por todas las causas según la 25-hidroxivitamina D sérica. Am J Public Health. 104:e43-e50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24922127>
37. Dror AA, Morozov N, Daoud A, et al. (2022) Niveles de 25-hidroxivitamina D3 previos a la infección y asociación con la gravedad de la enfermedad por COVID-19. PLoS Uno 17:e0263069. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35113901>
38. Israel A, Cicurel A, Feldhamer I, et al. (2022) La deficiencia de vitamina D se asocia con mayores riesgos de infección por SARS-CoV-2 y gravedad de COVID-19: un estudio retrospectivo de casos y controles. Interno Emerg Med. 2022 9 de enero; 1-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35000118>
39. Heller RA, Sun Q, Hackler J et al. (2021) Predicción de probabilidades de supervivencia en COVID-19 por zinc, edad y selenoproteína P como biomarcador compuesto. Biología Redox 38:101764. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33126054>
40. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, et al. (2020) La deficiencia de selenio está asociada con el riesgo de mortalidad por COVID-19. Nutrientes 12:2098. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708526>
41. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, et al. (2020) Asociación entre el estado regional del selenio y el resultado informado de los casos de COVID-19 en China. Soy J Clin Nutr. 111:1297-1299. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342979>
42. Leal-Martínez F, Abarca-Bernal L, García-Pírez A, et al. (2022) Efecto de un sistema de apoyo nutricional para aumentar la supervivencia y reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19 en estadio III y comorbilidades: un ensayo clínico controlado aleatorio ciego. Int J Environ Res Public Health 19:1172. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031172>

### **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>