

Suplementos de vitamina D y ácidos grasos omega 3 de origen marinos y enfermedad autoinmune incidente: Ensayo controlado aleatorio VITAL

Teresa Otón¹.

¹Especialista en Reumatología. Instituto de Salud Musculoesquelética (InMusc). Madrid

Revista original: Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. Hahn J., Cook N.R., Alexander E.K., Friedman S., Walter J., Bubes V., Kotler G. et al. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066452>. [Accede al artículo Original](#)

ABSTRACT

En este ensayo clínico realizado en Estados Unidos en adultos sugiere que la suplementación con vitamina D y ácidos grasos omega 3 durante cinco años reduce la incidencia de enfermedades autoinmunes en comparación con la población que no usó dichos suplementos. En general estos suplementos fueron bien tolerados.

Especialidades:

- Reumatología
- Medicina General

In this clinical trial conducted in the United States in adults, it appears that supplementation with vitamin D and omega-3 fatty acids for five years reduces the incidence of autoimmune diseases compared to the population that did not use these supplements. In general, these supplements were well tolerated.

ARTÍCULO

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por desarrollar una respuesta inflamatoria autoinmune en los tejidos propios y suponen la tercera causa de morbilidad en el mundo industrializado y una de las principales causas de mortalidad entre las mujeres. Su prevalencia aumenta con la edad y suponen una importante carga social y económica debido a la falta de tratamientos eficaces.

La vitamina D y los ácidos grasos omega 3 de cadena larga de origen marino son dos suplementos nutricionales investigados como posibles tratamientos de enfermedades autoinmunes. In vitro, la forma activa liposoluble de la vitamina D (1,25-hidroxivitamina D) regula los genes implicados en la inflamación y las respuestas inmunitarias adquiridas e innatas. Los modelos animales

Palabras claves:

- Ácidos grasos
- Colecalciferol
- Enfermedades autoinmunes

Keywords:

- Fatty acids
- Cholecalciferol
- Autoimmune disease

de enfermedades autoinmunes indican que la vitamina D es beneficiosa porque inhibe el desarrollo o la progresión de la enfermedad, pero los estudios observacionales han encontrado resultados contradictorios.

En este trabajo se analiza el efecto de la suplementación con vitamina D y ácidos grasos omega 3 sobre la incidencia de enfermedades autoinmunes (incluida la artritis reumatoide, polimialgia reumática, enfermedad tiroidea autoinmune y psoriasis) en el marco del ensayo a gran escala sobre vitamina D y omega 3 (VITAL), durante aproximadamente cinco años de seguimiento.

Este ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con un diseño factorial de dos por dos se realizó para examinar los beneficios y riesgos de la vitamina D (colecalfiferol 2000 UI/día) y los ácidos grasos omega 3 (1 g/día en forma de cápsula de aceite de pescado que contiene 460 mg de ácido eicosapentaenoico y 380 mg de docosahexaenoico) en la prevención del cáncer y las enfermedades cardiovasculares entre 25871 participantes (hombres de ≥ 50 años y mujeres de ≥ 55 años). La enfermedad autoinmune incidente agregada fue un criterio de valoración pre-especificado de un estudio auxiliar financiado que se inició antes del reclutamiento del ensayo. Este ensayo no pretendía examinar la administración de suplementos de vitamina D en una población con deficiencia de vitamina D, sino en participantes representativos de los niveles de vitamina D en otros grandes ensayos y en la población general de adultos mayores en los Estados Unidos.

Las características basales del grupo de tratamiento y placebo fueron similares. El 51% eran mujeres, la edad media era de 67,1 años. La cohorte, racialmente diversa, estaba formada por un 71% que se autoidentificó como blanco no hispano, 20% negros y 9% de otros grupos raciales. Un total de 4555 participantes (18%) declararon al menos una enfermedad autoinmune antes de la aleatorización.

A 123 participantes en el brazo de la vitamina D y 155 el grupo de placebo se les diagnosticó una enfermedad autoinmune confirmada (cociente de riesgos ajustado 0,78; IC 95% 0,61 a 0,99; $p < 0,05$). En el grupo de ácidos grasos omega 3, presentaron enfermedad autoinmune confirmada 130 participantes en el grupo de tratamiento y 148 en el grupo de placebo (0,85; IC 95% 0,67 a 1,08; $p < 0,19$). La incidencia acumulada de enfermedad autoinmune durante los cinco años del ensayo fue menor en el grupo de tratamiento que en el grupo placebo en ambos brazos del ensayo.

Los análisis planificados de antemano excluyendo los dos primeros años de seguimiento ($n = 25499$) para comprobar la latencia de los efectos del tratamiento revelaron una incidencia significativamente menor de enfermedad autoinmune confirmada en el grupo de vitamina D en comparación con el grupo de placebo (0,61; IC 95% 0,43 a 0,86; $p < 0,005$). Esto no se observó en el grupo de omega 3.

Se investigaron los efectos en los cuatro subgrupos de este ensayo con un diseño factorial de dos por dos. La incidencia de enfermedad autoinmune confirmada durante los cinco años del ensayo fue menor en los tres grupos que recibieron suplementos (vitamina D y ácido graso omega 3, vitamina D

y ácido graso omega 3 placebo, placebo de vitamina D y ácido graso omega 3) que en el grupo que recibió placebo de vitamina D y ácido graso omega 3 placebo (log rank p 0,08). En un modelo de Cox ajustado por edad, sexo y raza, con un término separado para cada grupo, la incidencia de enfermedades autoinmunes confirmadas fue menor entre los asignados al azar a la vitamina D con ácidos grasos omega 3 o sin ácidos grasos omega 3 en comparación con los que sólo recibieron placebo. Para los ácidos grasos omega 3 solos, el beneficio fue marginalmente significativo (0,74; IC95% 0,54 a 1,03).

Los resultados de los análisis de subgrupos pre-especificados para la enfermedad autoinmune confirmada sugirieron que las personas con un índice de masa corporal más bajo parecen beneficiarse más del tratamiento con vitamina D (p 0,02). Cuando se estratificó por categorías de índice de masa corporal para el tratamiento con vitamina D frente al placebo, la razón de riesgo fue de 0,62 (IC 95% 0,42 a 0,93) para el índice de masa corporal < 25, 0,92 (IC 95% 0,61 a 1,38) para el índice de masa corporal 25-30, de 0,88 (IC 95% 0,54 a 1,44) para el índice de masa corporal \geq 30. El efecto beneficioso de los ácidos grasos omega 3 en la prevención de enfermedades autoinmunes fue mayor entre quienes tenían antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes (0,66; IC 95% 0,43 a 0,99) en comparación con los que no tenían antecedentes familiares (1,14; IC 95% 0,82 a 1,58; p 0,03). Todas las demás interacciones probadas no fueron estadísticamente significativas.

COMENTARIO

Este ensayo publicado en la prestigiosa revista British Medical Journal, resulta muy interesante, pero conviene analizar con cautela los hallazgos.

El resultado es llamativo, ya que la población de estudio tenía unos niveles de vitamina D de manera basal adecuados. De hecho, la media de los niveles de 25(OH)D era de 30,7 ng/ml, que es lo normal, y sólo el 13,3% era deficitario (es decir, 20 ng/mL). Una revisión sistemática y un metaanálisis previos no consiguieron un efecto significativo de la suplementación con vitamina D sobre el riesgo de fracturas y caídas (1). Sin embargo, una de las principales advertencias de estos estudios era que incluían principalmente a personas con niveles normales de vitamina D.

El estudio VITAL informa de que 2000 UI diarias tomadas durante cinco años podrían ser suficientes (y seguras) en pacientes con niveles normales de vitamina D, para contrarrestar la progresión de la inflamación y las respuestas inmunitarias adquiridas e innatas que conducen a procesos autoinmunes. Sin embargo, este estudio no nos dice si corregir la deficiencia de vitamina D en personas con riesgo de padecer enfermedades autoinmunes podría tener un tamaño de efecto aún más significativo. Por lo tanto, las personas con deficiencia o insuficiencia de vitamina D pueden necesitar o no dosis más altas para conseguir los mismos efectos biológicos.

Otro punto crítico es que los análisis de subgrupos preespecificados para la enfermedad autoinmune confirmada sugirieron que las personas con un índice de masa corporal más bajo ($IMC < 25$) parecen beneficiarse más del tratamiento con vitamina D que las personas con sobrepeso u obesidad. Con anterioridad, ya se había descrito que la administración de suplementos de vitamina D es esencial para la salud musculoesquelética en personas con un peso corporal muy bajo y una deficiencia de 25(OH)D (2). La obesidad es común entre las personas con enfermedades autoinmunes establecidas, lo que explica por qué el beneficio de los suplementos de vitamina D podría haber sido difícil de determinar en estudios observacionales anteriores.

En este gran ensayo de prevención primaria, la suplementación con vitamina D en una dosis de dosis de 2000 UI/día durante aproximadamente cinco años, sola o en combinación con 1 g/día de ácidos grasos omega 3 (460 mg de ácido eicosapentaenoico y 380 mg de ácido docosahexaenoico) condujo a una menor incidencia de enfermedad autoinmune confirmada que el placebo. La suplementación con ácidos grasos omega 3 por sí sola no redujo significativamente la incidencia de la enfermedad autoinmune. Sin embargo, cuando se incluyeron participantes con probable enfermedad autoinmune, en los suplementos de ácidos grasos omega 3 se encontró una interacción significativa con el tiempo, lo que indica un mayor efecto tras una mayor duración de la suplementación. Cuando sólo se incluyeron los últimos tres años de la intervención, el grupo de la vitamina D tenía un 39% menos de participantes con enfermedad autoinmune confirmada que el grupo de placebo ($p 0,005$), mientras que el grupo de ácidos grasos omega 3 tuvo un 10% menos de participantes con enfermedad autoinmune que el grupo de placebo ($p 0,54$).

BIBLIOGRAFÍA

Vol 6, Nº 11, Págs 847-858. 2018. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30265-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30265-1)

Vol 50, Nº 9, Págs 1041-1049. 2017. Giollo A, Idolazzi L, Caimmi C, Fassio A, Bertoldo F, Dalle Grave R, et al. Vitamin D levels strongly influence bone mineral density and bone turnover markers during weight gain in female patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. Doi: <https://doi.org/10.1002/eat.22731>

AUTOEVALUACIÓN

1. Con todas las limitaciones de los resultados obtenidos, ¿en qué población parece haber más beneficio en la suplementación de ácidos grasos?
 - a) Los de IMC >30
 - b) Los que presentaban cifras de vitamina D más bajas al inicio
 - c) Los que tenían antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes
 - d) Los que ingerían más suplementación de ácidos grasos.

2. ¿Cuál es el rango a partir del cual se considera deficitaria la vitamina D?
 - a) 20 ng/mL
 - b) 10 ng/mL
 - c) 5 ng/mL
 - d) 30 ng/mL