



**RECIENTES AVANCES EN LA SUPLEMENTACION DE LAS VITAMINAS D  
Y K SOBRE DIFERENTES ASPECTOS DE LA PATOGÉNESIS HUMANA  
INCLUIDO EL COVID-19**

**EXCMO. SR. DR. D. FRANCISCO TORTUERO COSIALLS**

*Académico de Número*

**RESUMEN:** La importancia adquirida por el COVID-19 a nivel mundial ha estimulado la búsqueda de nuevos conocimientos en el campo de la nutrición humana. Recientes avances en la suplementación de las vitaminas D y K han puesto de manifiesto su importancia sobre diferentes aspectos de la patogénesis humana incluido el covid-19.

Vitamina D

La vitamina D juega un papel importante en la modulación del sistema inmunitario de dos maneras: Estimulando la inmunidad natural frente a infecciones y disminuyendo la activación de la inmunidad adquirida por doble vía: inhibiendo los linfocitos Th o impidiendo la maduración de células dendríticas.

Por otra parte, la vitamina D y sus metabolitos influyen sobre el metabolismo muscular, especialmente en el músculo estriado, por tres vías: Transcripción genética, vías rápidas que no implican la síntesis de ADN y las variantes alélicas del receptor de la vitamina D (VDR). La vitamina D actúa directamente en el transporte del fosfato, la entrada del calcio y el metabolismo fosfolipídico.

En relación con la carcinogénesis, algunos estudios han concentrado su atención en el metabolito activo 1,25 dihidroxivitamina D ( $1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) que interactúa con los receptores nucleares de dicha vitamina en diferentes órganos. Sin embargo, otros autores no han encontrado esta interacción. Lo que es más evidente es que la vitamina D en la prevención del cáncer de colon actúa como una potente hormona esteroide.

En otro sentido, existe una evidencia creciente de que la deficiencia en vitamina D puede estar asociada con el riesgo del COVID-19. Sin embargo, estos resultados no se corresponden con los obtenidos por otros autores.

Finalmente, la recomendación de tomar diariamente 20  $\mu\text{g}$  (800 UI) de vitamina D ha demostrado ser la dosis más efectiva para conseguir un nivel correspondiente a  $\pm 25$  nmol/l.

### Vitamina K

La vitamina K es un cofactor esencial para la carboxilación de residuos de ácido glutámico en las denominadas proteínas K dependientes que están involucradas en la coagulación de la sangre, el metabolismo óseo, la prevención de la mineralización de los vasos sanguíneos y la regulación de varias funciones celulares.

Tradicionalmente se conocen tres tipos o formas de vitamina K: K1 o filoquinona, K2 o menaquinona y K3 o menadiona que es la más importante. Las necesidades de vitamina K oscilan entre los 55-90  $\mu\text{g}/\text{día}$  en la mujer y los 55-120  $\mu\text{g}$  en el hombre en función del peso.

En los últimos años, independientemente del papel de la vitamina K sobre la salud ósea se ha dado especial importancia a la relación de las menaquinonas sobre la aterogénesis, afectada en alto grado por las conocidas proteínas K dependientes VKD. Se ha observado que un descenso de esta vitamina es importante para la salud cardiovascular.

Por otra parte, es evidente que la deficiencia de vitamina K se ha vinculado con la patogenia y complicaciones de la neumonía causada por el COVID-19, habiéndose comprobado por algunos autores que la vitamina K activa la matriz de la proteína GLA que ayuda a la protección frente a los daños pulmonares y vasculares. La vitamina K también promueve la síntesis extrahepática de la proteína anticoagulante S (PROS 1) que es importante para la prevención de la trombosis y la producción incontrolada de citoquinas que caracteriza la tormenta de citoquinas en los casos del COVID-19.

**SUMMARY:** The importance acquired by COVID-19 worldwide has stimulated the search of new insights in the field of human nutrition. Recent advances in supplementing vitamins D and K have shown its relevance over different aspects of human pathogenesis, including COVID-19.

#### Vitamin D

The key role that Vitamin D plays in modulating the immune system is twofold. On the one hand, it stimulates natural immunity against infections and it reduces the activation of acquired immunity by inhibiting Th lymphocytes or preventing maturation of dendritic cells.

On the other hand, Vitamin D and its metabolites affect muscle metabolism, (and particularly, the striated muscle) in three ways: genetic transcription, express ways which do not imply DNA synthesis, and allelic variants in vitamin D receptor gene (VDR). Vitamin D acts directly on phosphate transport, calcium entry and phospholipid metabolism.

In connection with carcinogenesis, several studies have focused on the active metabolite 1,25 dihydroxyvitamin D (1,25- (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) which interacts with nuclear receptors of such vitamin in different organs. However, other researches have not found such interaction. What is evident is that vitamin D acts as a powerful steroid hormone in colon cancer prevention.

Additionally, there is recent evidence that a deficit in vitamin D may be related with the risk of COVID-19. However, these results do not correspond to those obtained by a number of researches.

Finally, the recommendation to take 20 µg (800 IU) of vitamin D on a daily basis has proven the most effective dose to achieve a level corresponding to ± 25 nmol/l.

#### Vitamin K

Vitamin K is an essential co-factor for the carboxylation of residues of glutamic acid in the so-called vitamin K-dependent proteins, which are involved in blood coagulation, bone metabolism, prevention of vascular calcification and regulation of several cell functions.

Traditionally, there are three known kinds of vitamin K: K1 or phylloquinone, K2 or menaquinone and K3 or menadione, which is the most important. The needs of Vitamin K range between 55-90 µg/day in women and 55-120 µg/day in men, depending on the individual's weight.

Recently (and leaving aside the role of vitamin K on bone health), particular attention has been paid to the relationship of menaquinones over atherogenesis, affected to a great high degree by the known Vitamin K-dependent (VKD) proteins. A decrease in this vitamin is relevant for cardiovascular health.

In addition, it is evident that a deficit of vitamin K is related to the pathogeny and complications of pneumonia caused by COVID-19. Certain researches have verified that vitamin K activated the matrix GLa protein, which protects against lung and vascular damage. Vitamin K also promotes the extrahepatic synthesis of the anticoagulant protein S (PROS 1) which is important for the prevention of thrombosis and the uncontrolled production of cytokine that characterizes the cytokine storm in COVID-19 cases.

**PALABRAS CLAVE:** Vitamina D, Vitamina K, inmunidad, enfermedades.

**KEY WORDS:** Vitamin D, Vitamin K, immunity, diseases.

## INTRODUCCION

Como ustedes habrán leído reiteradamente, la enfermedad del coronavirus (COVID-19) provocada por el virus SARS-CoV-2, se diagnosticó por primera vez en 2019 en pacientes con neumonía en la ciudad china de Wuhan. Al año siguiente, en esta misma ciudad, se diagnosticó la enfermedad como neumonía atípica que se expandió a través de China al resto del mundo, denominándose al principio como Wuhan pneumoniae.

En 2020 la Organización Mundial para la Salud declaró al COVID-19 como una pandemia a nivel mundial. En la actualidad hay casos reportados de coronavirus SARS-CoV-2 en 194 países, con 327,3 millones de personas afectadas y 5.539.569 muertes confirmadas. En la mayoría de los casos, comparando con personas sanas, los pacientes

del COVID-19 suelen presentar, al mismo tiempo, afecciones diversas como diabetes, cáncer, problemas cardiológicos y otras enfermedades respiratorias.

El COVID-19 está causado por un nuevo coronavirus denominado SARS-COV-2 del cual las proteínas S se unen a los receptores de la enzima angiotensina, permitiendo de este modo el acceso a las células del hospedador. Ahora bien, el COVID-19, según publica la revista *Circulation Research*, es una enfermedad vascular no respiratoria dado que el virus que la produce, el SARS-COV-2 ataca al sistema vascular a nivel celular.

El hallazgo no es nuevo. Sin embargo, explica el hecho de que algunas personas sufren derrames cerebrales y en otras aparecen trombos en diferentes partes del cuerpo.

En el citado estudio se demostró como las proteínas de espiga del SARS-COV-2 dañan las células vasculares lo que se ha confirmado en un modelo animal en el que se evidenció que un pseudovirus con dichas proteínas provocaba daños en los pulmones y apreciándose inflamación en las células endoteliales que rematan las paredes de las arterias pulmonares.

No puedo terminar esta introducción sin hacer referencia al hecho de que muy pronto de aparecer el COVID-19 el virus original se ha visto enriquecido primero con una variante descubierta en Sudafrica, es la Omicrom, comprobándose que esta variante, junto a múltiples mutaciones, se ha transformado en predominante en más de 180 países

La importancia que en la actualidad han adquirido las vitaminas D y K en diversos aspectos de la patogénesis humana ha sido el motivo que me ha llevado a profundizar en su conocimiento dentro de esta conferencia.

## **VITAMINA D**

### **Generalidades**

Con el nombre genérico de vitamina D se conocen dos formas biológicamente activas: la D<sub>2</sub> o ergocalciferol y la D<sub>3</sub> o colecalciferol. La primera se encuentra básicamente en las verduras verdes y la D<sub>3</sub> en algunos productos animales, especialmente el aceite de pescado y los huevos. Ambas formas de vitamina D se convierten en el hígado en 25-hidroxi vitamina D. Esta, a su llegada a los riñones se modifica todavía más dando origen definitivo a la 1,25-dihidroxi vitamina D<sub>3</sub> recibiendo el nombre de calcitriol, que es la forma activa de la vitamina D en el organismo donde puede funcionar de varias maneras: como nutriente, como una hormona o como inmunomodulador.

La vitamina D, que procede del 7-dihidrocolesterol en la piel, no es una vitamina cualquiera, sino que se considera también como una hormona estrictamente relacionada con otras hormonas que derivan del colesterol como el cortisol, la testosterona y los estrógenos, repito, requiere la 25 hidroxilación en el hígado y la 1 hidroxilación en los riñones.

Por otra parte, numerosas células inmunitarias expresan los receptores (VDR) y el receptor para 1,25 (OH)<sub>2</sub>D. Factores muy diversos relacionados con la deficiencia de vitamina D influyen en su concentración en el organismo, pero son muy frecuentes los estados deficitarios en los individuos de piel oscura y en los habitantes de los países nórdicos. Las personas obesas y las que conviven en residencias son, con frecuencia, vitamina D deficientes y algo similar puede decirse de las personas mayores, sin olvidar que durante los meses de invierno los estados deficitarios son más frecuentes.

Importante es saber que el 7% de la población mundial según Amrein et al., (2020) tiene una deficiencia considerable de esta vitamina y cerca de un 40% un cierto grado de subdeficiencia. En el primer caso pueden estar afectados el sistema óseo, las enfermedades metabólicas y autoinmunes, alteraciones respiratorias y cardiovasculares, diabetes y otras patologías incluido el cáncer. Las alteraciones respiratorias afectan a la estructura y a la función pulmonar con el riesgo de un sucedáneo infeccioso similar al SARS-Cov-2 y que ha servido como testigo.

## **VITAMINA D**

### **Propiedades antiinflamatorias e inmunitarias**

Se ha demostrado que la inflamación crónica predispone al desarrollo de tumores. Un ejemplo claro es la enfermedad inflamatoria intestinal que está asociada a un alto riesgo de cáncer de colon. Así mismo, parece que este tipo de cáncer que no está relacionado con la enfermedad inflamatoria intestinal está también causado por la inflamación.

Ha sido comprobado, por otra parte, que el uso regular de NSAIDs (Antiinflamatorios no esteroideos) reduce la mortalidad por cáncer de colon esporádico e inhibe los adenomas en pacientes que heredan una mutación del gen APC. Los mecanismos por los cuales los agentes antiinflamatorios inhiben el desarrollo de los tumores que no están asociados a una evidente inflamación no se entiende plenamente. No obstante, se ha demostrado que el cáncer y otras enfermedades crónicas están asociados con la parainflamación, un proceso inflamatorio de menor grado que está unido a una actividad persistente de la respuesta de ADN a los daños de factores solubles y que incluye

citoquinas proinflamatorias y otros factores de desarrollo. Es posible que los agentes antiinflamatorios lleven a cabo su actividad quimiopreventiva mediante la mejora de la acción protumoral de la parainflamación que está asociada con el envejecimiento y que se presenta en pacientes con cáncer de colon.

La enfermedad inflamatoria intestinal se encuentra entre los tres factores principales de riesgo del cáncer de colon. Estos riesgos aumentan con la duración y gravedad de la enfermedad, existiendo una conexión directa entre la inflamación y el propio desarrollo del cáncer colónico.

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, como la colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) presentan un elevado déficit e insuficiencia de vitamina D, así como niveles reducidos de receptores específicos de vitamina D VDR en el epitelio intestinal. Así mismo se ha demostrado que los niveles elevados de vitamina D reducen el riesgo de la enfermedad de Crohn.

La obesidad inducida por la dieta, otro de los factores de riesgo del cáncer de colon, está relacionada con un aumento de beta-catequinas sugiriendo que la obesidad aumenta el riesgo de cáncer colo-rectal promoviendo la inflamación. En este sentido, se ha podido comprobar que la dieta occidental, no la dieta mediterránea, es suficiente para iniciar el desarrollo de tumores en ratones, que se acompaña de la acumulación de macrófagos en la mucosa intestinal y mayores niveles de circulación de citoquinas inflamatorias. Así mismo, es importante destacar que los suplementos dietarios con vitamina D y calcio previenen el aumento de los marcadores inflamatorios como consecuencia de la dieta occidental e inhiben el nacimiento de tumores intestinales. En pacientes con cáncer de colon con marcadores reducidos de inflamación  $1,25 D_3$ , incluyendo la proteína C-reactiva, los suplementos dietéticos protegen del cáncer de colon, al menos parcialmente, debido a la reducción del proceso inflamatorio.

A lo largo de los 30 últimos años, la enfermedad inflamatoria intestinal y otras autoinmunes están aumentando sensiblemente, afectando a 15 millones de personas en Estados Unidos y en mucho menor número, pero cada vez mayor en España

Sin olvidar el papel tan conocido de la vitamina D sobre la homeostasis del calcio, cada vez se tiene un mejor conocimiento de sus efectos, directo e indirectos, sobre la inmunidad en la que se incluye y destaca su acción reguladora sobre los linfocitos (Células T, en las que se inhibe la diferenciación de las TH1 y THM, la función de las células B y la activación de los monocitos). De todo ello procederé a realizar un breve bosquejo al final de este apartado sobre vitamina D e inmunidad. Digamos, en principio,

que, si bien en muchos estudios preclínicos se ha demostrado el efecto benéfico de la suplementación de vitamina D, los estudios clínicos, sin embargo, no han mostrado de modo fehaciente estos efectos benéficos. Todo ello sugiere que la relación entre vitamina D y autoinmunidad es más complicada de lo que en principio pensaban los especialistas. De todos modos, esta realidad, aun siendo incierta, ha servido para profundizar en el conocimiento de la interacción de la flora intestinal y la autoinmunidad, así como las vías que permitan a la vitamina D influir en esta interacción con el fin de facilitar el conocimiento de la enfermedad autoinmune y de los cambios que se producen en la flora intestinal.

La alteración en la microbiota determinaría variaciones en el epitelio intestinal que funciona como barrera inmunitaria. Es por ello que en principio se presuponga, como decíamos antes, que la interacción de unas bacterias con otras pueda estimular o inhibir la respuesta inmunitaria.

Según Yamamoto y Jogerson la vitamina D actuaría directamente sobre las células inmunitarias promoviendo el estado inflamatorio e interviniendo en el equilibrio entre enfermedad inflamatoria y antiinflamatoria.

Por otra parte, es bien sabido que las enfermedades autoinmunes, como la inflamatoria del intestino, tienden a padecer un estado de deficiencia en vitamina D que aumenta cuando ha de practicarse una ileostomía. En estas situaciones se altera la flora y la integridad del epitelio intestinal contribuyendo de este modo a cambios en la función de su barrera, en la composición de la microbiota y, en general, a efectos directos sobre la respuesta inmunitaria.

Esquemáticamente, como ya decía, podemos establecer el papel de la vitamina D en la inmunidad en términos resumidos de acuerdo con los pasos siguientes:

1º Activando el receptor que modula la respuesta inmune. Para ello:

- Optimizando la respuesta frente a infecciones de la inmunidad innata.
- Limitando la inmunidad adquirida, evitando la excesiva inflamación y la proliferación celular exagerada.

2º Actuando sobre el receptor de la vitamina D (VDR):

- Receptor nuclear.
- Activando factores de transcripción.
- Con expresión en intestino, riñón, huesos, glándulas paratiroides y células inmunitarias.



3º Papel de la vitamina D en el sistema inmune innato con actividad antimicrobiana a través de:

- Monocitos macrófagos (fagocitosis, inflamación, péptidos antimicrobianos, etc.)
- Células dendríticas (principales células antigénicas)

En resumen, la vitamina D juega un papel importante en la modulación del sistema inmunitario de dos maneras:

- a) Estimulando la inmunidad natural frente a infecciones.
- b) Disminuyendo la activación de la inmunidad adquirida por doble vía: inhibiendo los linfocitos Th o impidiendo la maduración de células dendríticas.

## **VITAMINA D**

### **Y sistema muscular**

A lo largo del tiempo la vitamina D se ha considerado únicamente como una vitamina excepcional por su intervención básica en el sistema óseo y, recientemente, por su influencia sobre el cáncer. Sin embargo, se sabe ya de algún tiempo a esta parte la importancia del sistema hormonal de la vitamina D y sus múltiples relaciones con la función muscular.

El déficit moderado de vitamina D, sobre todo en los mayores, y más aún en los ancianos, es consecuencia de dos factores importantes: la inadecuada ingesta con la dieta por déficit de la misma y la escasa exposición solar.

La vitamina D y sus metabolitos influyen sobre el metabolismo muscular, especialmente en el músculo estriado, por tres vías (según E. Jódar Jimeno, Hospital 12 de octubre): 1) Transcripción genética, 2) Vías rápidas que no implican la síntesis de ADN y 3) Las variantes alélicas del receptor de la vitamina D (VDR).

Sin profundizar en estos tres aspectos la razón de la influencia de la vitamina D, tanto en las células de la fibra estriada, como en la lisa, es la de actuar directamente en el transporte del fosfato, la entrada del calcio y el metabolismo fosfolipídico.

En esta relación vitamina D y funcionamiento muscular, un estudio publicado en la revista *The American Journal of Clinical Nutrition* llega a la conclusión de que un déficit continuado de vitamina D se acompaña de debilidad muscular. Como, por otro lado, en las personas de edad avanzada los niveles de esta vitamina se ven con frecuencia disminuidos se originan trastornos musculares diversos localizados muchas

veces no sólo en la génesis de la fractura osteoporótica sino también en zonas musculares del área interno-lateral del cuello y superior de la espalda.

Estos efectos los he sufrido personalmente en algunas ocasiones antes de conocer mi deficiencia en vitamina D como enfermo de Crohn. El proceso se caracteriza desde el principio por dolores muy intensos, probablemente por contracturas o espasmos musculares de la zona central de la espalda y una duración de 3-5 horas. Durante un tiempo no tuve conocimiento de la causa de este problema, más los análisis de vitamina D en sangre mostraron una deficiencia a pesar de tomar diariamente de esta vitamina dosis de 400 UI/día. La suplementación posterior de 0,266 mg cada 15 días, durante medio año, supuso una mejoría total durante los dos años siguientes.

Quiero recordar, por otra parte, la noticia que hace ya algún tiempo recogía la revista Deporte y Vida sobre el secreto nutricional del Club Deportivo Milán (Italia) y en el que se especificaba que entre los micronutrientes el entrenador suplementaba diariamente a los jugadores con vitamina D por su eficacia en mantener un buen estado de la función muscular.

## **VITAMINA D**

### **Y cáncer de colon**

A nivel mundial, el cáncer de colon (CRC) es el tercero de los cánceres más comunes y el segundo con resultados letales. En 2018 se contabilizaron 1.800.000 nuevos casos de CRC y 881.000 muertes. Con vistas a 2035 se prevén cerca de 2.500 millones de casos de CRC.

En España, computando ambos sexos, el cáncer de colon es el tumor más diagnosticado, con cifras superiores a 44.000 nuevos casos en 2020.

Aproximadamente, un 54% de los pacientes que sufren cáncer de colon en España sobrevive más de 5 años, comprendiéndose por ello la importancia de nuevas búsquedas que permitan aumentar, al menos, la supervivencia.

Inicialmente, la observación de que los índices de mortalidad para algunos tipos de cáncer, sobre todo el de colon, eran menores en los individuos que viven en latitudes del sur, hizo pensar que, de alguna manera, la radiación solar podría tener cierta relación con esta menor casuística. Y supuesto que la vitamina D se produce por la radiación solar llevó a los investigadores a la idea de que esta vitamina merecía la pena ser tema de investigación. En realidad, el cáncer colorrectal es la neoplasia estudiada con más

amplitud en su relación con la vitamina D. La lista de otros tipos de cáncer afectados por esta vitamina incluye el cerebral, la próstata y el cáncer de ovarios.

Muchas de las investigaciones publicadas en los últimos 10 años hacen referencia al efecto de la vitamina D a través de múltiples vías especial la Wnd/B-catequina, la apoptosis y la inflamación que dificultan la progresión de la carcinogénesis del CRC. Altos niveles de esta hormona esteroidea, que es la vitamina D, pueden retrasar la progresión del tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal, siendo todo ello consecuencia de los cambios genéticos que, en principio, dan lugar a un adenoma a partir del epitelio normal.

Múltiples pasos entre ellos la inestabilidad cromosómica son responsables de la conversión de adenoma a carcinoma y poliposis adenomatosa.

Por otro lado, altos niveles séricos de vitamina D se han mostrado eficaces en la protección de metástasis en pacientes con melanoma en fase 4, en el cáncer cerebral, el de ovarios, páncreas y próstata. Estos efectos de la actividad protectora de la vitamina D se han comprobado en varios estudios.

Dando marcha atrás digamos que la  $1,25 D_3$ , después de unirse a su receptor VDR, ejerce sus efectos antineoplásicos mediante el cambio de expresión de múltiples genes, contando además con el hecho de que la vitamina D tiene una acción pro-apóptica y antiinflamatoria además de su capacidad para inhibir la beta-catequina, disminuyendo de esta forma el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales del colon. Sin embargo, aun cuando en la literatura frecuentemente se recuerda que los niveles más elevados de vitamina D previenen el cáncer colorrectal y el descenso en la mortalidad, estos supuestos no se han repetido en investigaciones a gran escala, a pesar de que trabajos previos en ratones con tumores habían puesto de manifiesto que bajo la acción de la vitamina D podía lentificarse o impedir la formación de cáncer, incluso era posible estimular la muerte celular (apoptosis) y reducir la formación de vasos sanguíneos (angiogénesis).

Estudios recientes de casos y controles han permitido demostrar que existe una correlación inversa entre los niveles de  $1,25 (DH)_2D_3$  y la incidencia de pólipos y adenomas en el colon coincidente al mismo tiempo con la correlación inversa con la vitamina  $D_3$  consumida o la exposición a la luz solar y el cáncer colorrectal. Este hecho es de especial relevancia dado que una parte importante de la población sufre de insuficiencia o deficiencia en vitamina  $D_3$ .

En otro sentido, la administración de una dieta de iniciación de cáncer de colon en roedores se ha mostrado capaz de prevenir el cáncer mediante el consumo simultáneo de calcio y vitamina D<sub>3</sub>.

De cualquier forma, no se pueden olvidar los resultados obtenidos por otros investigadores que llegan a la conclusión de que mientras la vitamina D es eficaz en las primeras fases del cáncer parece tener limitado su efecto en fases avanzadas.

En todo caso conviene advertir que mientras los niveles de los metabolitos activos de la D<sub>3</sub> disminuyen en algunos tipos de cáncer, en otros aumentan las células cancerosas y son la causa de la mayor resistencia de algunos tumores a la 1,25 D<sub>3</sub>. Esta vitamina ejerce, como hemos dicho, mucha de su actividad biológica a través de uniones con receptores específicos (VDR) activando o reprimiendo la expresión génica facilitando la actividad antineoplásica.

Refiriéndonos a la vitamina D y sus posibles efectos sobre el cáncer de colon hemos de recordar lo dicho anteriormente sobre el calcitriol (1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), que es la forma más activa de la vitamina D actuando como una hormona dotada de numerosas actividades biológicas mediante la expresión de diversos genes que regulan el crecimiento, la diferenciación y supervivencia de las células cancerosas.

### **A modo de conclusión de vitamina D y cáncer de colon**

*La realidad epidemiológica sugiere un papel importante para la vitamina D, que actúa como una potente hormona esteroide, en la prevención de cáncer de colon. La vitamina D absorbida desde el intestino, o aquella que proviene de la luz ultravioleta solar, es metabolizable en el hígado a 25-hidroxivitamina D (25-OH D<sub>3</sub>).*

*Estudios previos examinando los efectos de la vitamina D sobre la carcinogénesis han concentrado su atención en el metabolito activo 1,25 dihidroxivitamina D (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> que interactúa con sus receptores nucleares de dicha vitamina en diferentes órganos, modificando la expresión de una variedad de genes que regulan el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de células epiteliales.*

*Algunos otros estudios no han encontrado relación entre la 25-OH D<sub>3</sub> ni en el suero ni en las células epiteliales del recto. Ello sugiere que puede haber un efecto local de la 25-OH D<sub>3</sub> sobre las células epiteliales del colon a través de la conversión de la 25-OH D<sub>3</sub> a 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. La presencia de la hidroxilasa mRNA en el epitelio normal del colon rectal y en el cáncer de colon es indicativo del importante papel en determinar*

*los efectos del calcio sobre la proliferación del epitelio colorrectal y explicar algunas de las diferencias encontradas entre los investigadores.*

## VITAMINA D

### Enfermedades respiratorias y COVID-19

Un estudio reciente señala la necesidad de conocer los efectos de la administración de vitamina D sobre las enfermedades respiratorias y el riesgo de infección del COVID - 19.

Algunos autores piensan que la prohormona de la vitamina D (calciferol o 25-hidroxitamina D) que se produce en el hígado pudiera ser la clave que explicaría los supuestos efectos favorables.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el Instituto Maimónides del Hospital Reina Sofía de Córdoba la administración de la provitamina D aumenta rápidamente las concentraciones de la vitamina en sangre, pudiendo actuar sobre la *tormenta de citoquinas* causa de la hiperinflamación en los pacientes graves del COVID -19.

Por otra parte, no existe un amplio consenso sobre la deficiencia en vitamina D, ni en su determinación en suero, utilizándose como biomarcador la 25 hidroxitamina D. En lo que se está de acuerdo, refiriéndonos a la dosis recomendada de vitamina D, es de que cada vez existe mayor evidencia en aceptar que el COVID -19 determina o se acompaña de un déficit en sus necesidades, especialmente durante el invierno. Esa es la razón, como decíamos en otro apartado, de que las normas de la European Food Safety Authority y del Instituto Americano de Medicina recomienden aumentar la suplementación a 20 µg/día equivalente a 800 UI. En cuanto a la deficiencia de vitamina D y el riesgo de padecer una infección del tracto respiratorio junto a una mayor mortalidad por COVID-19 diversos autores sugieren que no parece difícil dicha relación dado que la vitamina D tiene numerosas acciones que afectan a los sistemas inmunitarios tanto de carácter adaptativo como innato, sin olvidar que los monocitos, macrófagos del aparato respiratorio, y las células epiteliales tienen como receptor a la vitamina D que, de este modo, se hace importante en la protección de infecciones respiratorias.

Por otro lado, esta vitamina tiene la capacidad de suprimir la excesiva liberación de citoquinas capaces de llegar a adquirir el carácter de la *tormenta de citoquinas* estrechamente unida a la causa de morbi-mortalidad del COVID -19.

Ahora bien, el papel de la suplementación de vitamina D, como medida eficaz para disminuir el riesgo de la infección que puede acompañar en grado severo a la enfermedad respiratoria aguda del coronavirus SARS-Cov-2, no ha sido prácticamente investigado.

Por otra parte, Kaaufman et al. (2020), en su publicación sobre la relación de los niveles de positividad del COVID-19 y la concentración de 25-hidroxivitamina D llegan a la conclusión de que ésta es la forma más exacta de medir la concentración de vitamina D en sangre y el grado de positividad.

Otros investigadores han encontrado niveles significativamente bajos (11,1 ng/ml) de 25 (OH) D en personas con PCR positiva para COVID-19.

Más recientemente, en un estudio similar a lo expuesto anteriormente, en el que han participado 9548 adultos de edad comprendida entre los 50 y 75 años, se ha comprobado que la insuficiencia de vitamina D significaba un aumento de la mortalidad, después de tener en cuenta la edad, el sexo, el tabaco, etc. Una respuesta a la suplementación y el aumento correspondiente de vitamina D en sangre se apreció cuando los niveles alcanzaron los 75 nmol/l.

Después de haber hecho referencia a los efectos de la vitamina D sobre el riesgo y la gravedad de las infecciones respiratorias surge la pregunta en relación con la respuesta del COVID -19 a la deficiencia de esta vitamina. Una explicación a nivel molecular y celular parece ser suficientemente demostrativa (véase Bitlzikiv et al., 2020) al comprobar que receptores intracelulares de muchas células inmunitarias como las células T y B o los macrófagos y la vitamina D es importante para la muerte de bacterias fagocitadas incluyendo *Mycobactium tuberculosis* y *Escherichia coli*.

Otros autores como Telcian et al. han puesto de manifiesto que la vitamina D aumenta la actividad antiviral de las células epiteliales de los bronquios, hecho que se ha demostrado igualmente en el caso de la gripe. De la misma manera se ha apreciado que la vitamina D ejerce una determinada influencia sobre la respuesta de los macrófagos frente a la actividad viral de gérmenes patógenos.

Estos trabajos a los que hemos hecho referencia, y otros muchos, vienen a sugerir la posible acción de la vitamina D por sus efectos sobre el COVID -19. En este sentido es de destacar lo publicado por Laird et al. (2020) y otros autores al comprobar en distintos países europeos la relación entre la deficiencia en vitamina D y el COVID -19. Y lo que en verdad sorprende es que los países con menos deficiencia en esta vitamina y menor mortalidad sean los escandinavos, que complementan la falta de sol con mayores

suplementos en vitamina D. España, por el contrario, a pesar del sol, ocupaba el primer lugar en mortalidad debido a la escasa suplementación de vitamina D.

Otros muchos estudios en miles de pacientes ofrecen resultados que ponen en evidencia la relación entre el déficit de vitamina D y el COVID 19. Sin embargo, a pesar del número de trabajos tan elevado que ofrece la literatura sobre el tema no se aprecia una conclusión definitiva. Pese a ello, y siguiendo las recomendaciones de Griffin et al., ya citado, se llega a las tres conclusiones siguientes:

A) la deficiencia en vitamina D en todos los países, incluido España, es mayor de lo que se pensaba

B) todas aquellas personas con déficit en vitamina D, como hemos dicho y repetido anteriormente, deberían tomar de 800 a 1000 UI/día para conseguir un nivel correspondiente a  $\pm 25$  nmol/l según Wallace (2020)

C) como ya se ha indicado repetidamente, el efecto de la suplementación de vitamina D es mayor tomándola diariamente que con un comprimido cada 15 días o al mes

Por otra parte, los resultados de Hastic et al., (2020) no permiten establecer una relación estricta entre las concentraciones de vitamina D en sangre y el riesgo de COVID-19, a pesar de que diversos estudios han demostrado que el suplemento de vitamina D puede reducir el riesgo de infección, mejorar los síntomas y la mortalidad por influenza, COVID-19 y otras infecciones respiratorias a través de múltiples mecanismos.

### **Bibliografía consultada**

(1) Benskin LL.2020.A basic review of the preliminary evidence that COVID-19 risk and severity is increased in vitamin D deficiency. *Front Public Health.* 8:513 doi:10.3389/fpubh.2020.00513.

(2) Cannell et al. 2006. Evidence influenza and vitamin D. *Infect* 134 (6) 1129-1140.

Commentary: Myths and facts on vitamin D amidst the Covid-19 pandemic. *Metabolism* 2020 Aug- 109: 154276.

(3) Chakhtoura M. et al. 2020. Commentary: Miths and facts on vitamin D amidst COVID-19 pandemic. *Metabolism.* 109:154276 doi:10.1016/metabol 2020.154276.

- Chung, M., Lee, J., et al. 2011. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* 2011; 155(12): 827-838.
- (4) Dancer RCA. et al. 2015. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 70(7):617-624.
- (5) D'Avolio, A. et al. 2020. 25-Hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR (or SARS-CoV-2). *Nutrients* 12 (5):1359. Doi:10.3390/nu12051359.
- (6) De Smet, D. et al. 2021. Serum 25(OH)D level on hospital admission associated with COVID-19 stage and mortality. *Am. J. ClinPathol.* 2021; 155(3):381-8.
- (7) Ferrer-Mayorga, G., et al. 2019. Mechanism of action of vitamin D in colon cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 185 (20)(9) 1-6.
- (8) Gil, A., et al. 2018. Vitamin D classic and novel actions. *Am. Nutr. Metab.* 72(2)87-95.
- (9) Greiferr CL, Marineau AR, 2015. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrient.* 7 (6) 4240-4270.
- (10) Griffin G. et al. Preventing vitamin D deficiency during the COVID-19 pandemic UK definitions of vitamin D sufficiency and recommended supplement dose are set too low. *Clinical medicine* 2021. Vol. 21 n° 1, 48-51.
- (11) Meltzer DO. et al. 2020. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID test results. *Jama Netw Open* 3 (9) 262019722
- (12) Padhi, S. et al. 2020. Lower levels of vitamin D are associated with SARS-CoV-2 infection and mortality in the Indian population: an observational study. *Int.Immunopharmacol* 2020,88:107001.
- (13) Pugach IZ, and Pugach S. 2020. Strong correlation between prevalence of severe vitamin D deficiency and population mortality rate from COVID-19 in Europe. *Med R xiv.* Doi:10. 1101/2020.06. 24.201.38644.
- (14) Srivastara et al. Trace Mineral, Vitamins and Nutraceuticals Imprevention and Treatment of Covid-19. *Journal of Dietary Supplements* <https://doi.org/10.2021>.
- (15) Vaughan-SHAW, P., et al. 2020. The effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Cancer* (2020) 123:1705-1712.

## VITAMINA K

### Generalidades



La vitamina K es un cofactor esencial para la carboxilación de residuos de ácido glutámico en muchas proteínas K dependientes que están involucradas en la coagulación sanguínea, el metabolismo óseo, la prevención de la mineralización de vasos sanguíneos y la regulación de distintas funciones celulares.

Durante mucho tiempo se vienen considerando tres tipos aparentes de vitamina K. Pero no solo existen tres formas de esta vitamina, en realidad, la vitamina K como decíamos, es un término genérico para un número de compuestos caracterizado por su sistema funcional común de naftoquinona metilada y una cadena alifática compuesta por un número de residuos de isoprenoides, de modo que las diferencias entre las distintas formas de vitamina K están originadas por la longitud de su cadena y el grado de saturación de la misma a los que nos referimos seguidamente.

Tradicionalmente se conocen tres tipos o formas de vitamina K:

- Vitamina K<sub>1</sub> o filoquinona presente en las verduras verdes y semillas oleosas.
- Vitamina K<sub>2</sub> o menaquinona que puede subdividirse, según el número de unidades de isopreno que determinan la longitud de la cadena y que proceden de la síntesis microbiana intestinal.
- Vitamina K<sub>3</sub> o menadiona de origen sintético, siendo la más estable la menadiona dimetil pirimidol bisulfito.

Después de la absorción intestinal todas las formas de vitamina K se incorporan a las lipoproteínas y son transportadas primeramente al hígado y, vía linfática, también a otros tejidos diana.

Digamos, por último, que las necesidades en vitamina K oscilan, en función del peso, entre los 55-90 µg/día en la mujer y de 65-120 µg en el hombre.

## **VITAMINA K**

### **Las menaquinonas (Vitamina K<sub>2</sub>) en la salud ósea**

En los huesos se han aislado tres proteínas K-dependientes: la proteína sintética (S), la Matrix Glas Protein (MGP) y la osteocalcina (OC). La proteína anticoagulante es sintetizada por los osteoblastos, pero su papel en el metabolismo óseo es incierto. La MGP se ha encontrado en el hueso, la dentina, el cartílago y los tejidos blandos incluyendo los vasos sanguíneos y está relacionada con la matrix orgánica y la movilización del calcio en el hueso. Sobre estas proteínas se han realizado diversas investigaciones. Así, los resultados de estudios en animales sugieren que la MGP previene la calcificación de los tejidos blandos y del cartílago al tiempo que facilita el

crecimiento normal del hueso. La proteína OC es sintetizada por los osteoblastos que, cuando las concentraciones de esta proteína son elevadas, indican un estado deficitario en vitamina K al tiempo que un mayor riesgo de fracturas y menor densidad ósea.

Como resumen de las posibles diferencias entre menaquinonas y filoquinonas a nivel del hueso recogemos el trabajo de revisión de Beeulens et al., en la revista *British Journal of Nutrition* (2013) en el que llegan a la conclusión de que si bien son escasos los estudios para comparar los efectos de la menaquinona y la filoquinona sobre la salud ósea parece evidente que no existen diferencias significativas entre ambas vitaminas K.

### Acción sobre el tejido óseo

Los efectos de la vitamina K sobre el tejido óseo se conocen desde hace algún tiempo. Sin embargo, es en los últimos años cuando se adquiere un mayor conocimiento de la acción de la vitamina K, y más concretamente de las menaquinonas sobre el tejido óseo o la que hemos denominado salud ósea. En este sentido sabido es que la gamma-carboxilación de la osteocalcina es imprescindible para su funcionamiento en el tejido óseo y la formación de cristales de hidroxapatita. A pesar de que entre las dos formas de vitamina K no se han encontrado diferencias significativas parece ser que la menadiona es más efectiva que la filoquinona en carboxilar la osteocalcina.

Además de la función carboxílica de la vitamina K ésta, mediante expresión de los marcadores osteoblásticos, influye en la síntesis del colágeno, favoreciendo de esta manera la formación del hueso.

Con anterioridad nos hemos referido brevemente a la vitamina K y sus efectos sobre las fracturas y la densidad ósea. En la mayoría de los trabajos se aprecia que niveles inferiores a las necesidades de vitamina K parecen ser causa de un aumento en el riesgo de fracturas de cadera. Así, por ejemplo, en el Nurses Health Study, realizado en mujeres en las que el consumo de filoquinonas era inferior a las necesidades, se aprecia un aumento del riesgo de fracturas en comparación con aquellas otras mujeres con un consumo superior.

De los resultados citados, y de otros estudios similares, aparentemente podría decirse que las necesidades establecidas para la vitamina K son insuficientes, incluso sería posible afirmar que las necesidades en vitamina K dependen del objetivo a conseguir. Así, en la revisión de Fang et al., (2012), citado por Díaz Curiel (2015), en la que se recopilan los datos de 17 ensayos con vitamina K en una población sana y en pacientes con más de 18 años con osteoporosis primaria y secundaria, los autores mezclan los

resultados obtenidos de los tres grupos de ensayo que tenían diferente consumo de vitamina K. De los tres grupos experimentales el primero tenía un consumo de 15-25 µg/día; en un segundo grupo el consumo era de 0,2-3,6 µg/día y en el tercer grupo 0,2-1 µg/día y observaron que la suplementación con vitamina K carecía de efecto sobre la DMO en el cuello femoral, pero aumentaba en 1,6% la columna lumbar después de 6-36 meses de experimentación.

Y otros ensayos, realizados en 2006, mostraron que la suplementación de 15-45 µg/día mejoraba las fracturas de cadera, las vertebrales y las no vertebrales. Sin embargo, en otro ensayo más numeroso, publicado en 2009 no obtuvieron resultados muy distintos al cabo de un año sin que existieran diferencias en la incidencia de todas las fracturas clínicas a pesar de los suplementos de 45 µg/día de menadiona (K<sub>2</sub>).

Y volvemos a lo dicho anteriormente: si bien la vitamina K es importante para la salud del hueso, y aun cuando la suplementación sobrepase los niveles recomendados, y la concentración de osteocalcina en sangre sea inferior a lo normal, no quiere decir que los resultados vayan a ser siempre favorables para evitar un aumento en el número de fracturas de cadera.

## VITAMINA K

### **Las menaquinonas (Vitamina K<sub>2</sub>) en la salud vascular**

En los últimos años se viene incrementando el interés por la vitamina K, independientemente de su conocimiento sobre el papel que tiene en la coagulación. Ejemplo de ello son los diferentes trabajos que aparecen en la bibliografía especializada y que van desde su clásico papel en el capítulo relativo a la salud ósea hasta sus efectos sobre la calcificación vascular y el riesgo cardiovascular.

Por otra parte, algunos estudios sugieren que las menaquinonas podrían considerarse como las más importantes y, en cierto modo, más efectivas que las filoquinonas conocidas como vitamina K<sub>1</sub>.

#### La vitamina K y la aterogénesis

La aterogénesis está afectada en alto grado por las conocidas proteínas K dependientes VKD. La erosión de la placa formada y su ruptura que conduce a la formación y liberación del trombo son uno de los eslabones finales del proceso aterogénico, contribuyendo de este modo a la llamada cascada de coagulación que sirve para propagar el trombo a una zona de actividad durante algún tiempo.

En el desarrollo de la lesión aterosclerótica, ésta, al final, se rompe liberándose el trombo, lo que sucede después de algunas décadas, iniciándose la calcificación en la segunda década de la vida y afectando a la población en general hacia los 65-70 años de edad.

Como consecuencia de la calcificación los vasos pierden elasticidad creándose un verdadero estrés en la interfase entre la zona calcificada y la zona normal apareciendo dos tipos diferentes de calcificación vascular: uno, de la íntima, asociado con la aterosclerosis y en el que están implicados los macrófagos, y otro en la media donde la calcificación ocurre en ausencia de aterosclerosis.

La necesidad de carboxilación de la MGP (Matrix Glas Protein) para inhibir la calcificación arterial se ha comprobado cuando en ratas tratadas con warfarina la vitamina K no contrarrestaba su efecto en las arterias, ni tampoco en los huesos, lo que parece sugerir la pregunta de si esta respuesta se da, en general, en los tejidos no hepáticos.

Así mismo, ha de tenerse en cuenta si la calcificación aterosclerótica, que se desarrolla durante décadas, se acompaña de cambios en los niveles de vitamina K. Al menos en ratas se ha demostrado que con la edad se produce un descenso en esta vitamina.

Estas consideraciones son necesarias para conocer la fisiología de la vitamina K, lo que es posible, únicamente, con nuevos descubrimientos que faciliten el saber si un aumento de la suplementación de vitamina K puede reducir la morbi-mortalidad de la enfermedad aterosclerótica.

A modo de resumen podríamos decir que, indudablemente, esta vitamina es importante para la salud cardiovascular. Ahora bien, todo estudio en este sentido implica el conocimiento de las proteínas K dependientes (VKD) que son aquellas que precisan de un cofactor y que en el caso de la vitamina K se hace necesaria su presencia para que tenga lugar la carboxilación de la proteína en presencia de la gamma-vitamin-carboxilasa (GVC). Estas proteínas carboxiladas participan en el metabolismo del calcio y actúan inhibiendo la calcificación de los vasos sanguíneos. El déficit de vitamina K no permite esta inhibición, teniendo efectos negativos sobre la rigidez vascular, la arterioesclerosis y otros problemas vasculares.

## **VITAMINA K Y COVID-19**

Que la vitamina K influye en la coagulación es un hecho indudable, pero, además de su papel en la coagulación, la deficiencia en vitamina K se ha vinculado con la patogenia y complicaciones de la neumonía causada por el COVID-19. Jansen et al., 2020 han comprobado que la vitamina K activa la matriz de la proteína GLa que ayuda en la protección frente a los daños pulmonares y vasculares (Dofforhoff et al., 2020). Estos investigadores compararon 185 pacientes de los llamados controles históricos frente a 135 hospitalizados con COVID-19. La MCP (inactive matrix de la proteína carboxi glutamic acid) estaba significativamente más elevada en los pacientes COVID-19 lo que podría ser consecuencia de la insuficiencia extrahepática de vitamina K. Esta depleción, inducida por el virus SARS-CoV-2, es crucial para la prevención de la trombosis local. La vitamina K también promueve la síntesis extrahepática de la proteína anticoagulante S (PROS1) que es importante para la prevención de la trombosis. Otros autores opinan que la depleción de PROS1 puede contribuir a una producción incontrolada de citoquinas que caracteriza la tormenta de citoquinas en los casos de COVID-19. Otra hipótesis, que se propone por algunos autores recientemente, es el vínculo existente entre la vitamina D y la vitamina K en esas situaciones. La vitamina D utilizada en ciertos casos de COVID-19 ha demostrado que, a corto plazo, se acompaña de hipercalcemia que puede potenciar la calcificación de la fibra gástrica agravando la situación de los pacientes deficientes en vitamina K.

En la revisión de publicaciones a las que he tenido acceso sobre vitamina K y su relación con accidentes vasculares, los investigadores han observado que niveles bajos de vitamina K determinaban peores resultados en enfermos con COVID-19. En uno de estos trabajos se habla de que los pacientes con coronavirus presentaban mayores signos y más frecuentes de coagulopatía y tromboembolia dando lugar a resultados fatales en muchos casos.

Entre las conclusiones de estas investigaciones se destaca que el nivel de vitamina K en el cuerpo disminuyó en pacientes con COVID-19 lo que se relacionó con un mal pronóstico. Además, el bajo nivel de vitamina K parece estar asociado con la degradación acelerada de la elastina, proteína que afecta a la elasticidad de los tejidos desde músculos a órganos.

Un déficit de vitamina K puede llevar a la aparición de hematomas, a tener hemorragias e incluso a la pérdida de fuerza en los huesos. Por ello, es fundamental la alimentación y potenciar los alimentos que tengan cantidad suficiente de esta vitamina.

Un nuevo estudio de los Países Bajos relaciona niveles sub deficientes de vitamina K con el aumento de coagulopatía, tromboembolia y resultados fatales en muchos casos. En este trabajo se encontró que entre los pacientes que habían ingresado en una UCI, o habían fallecido, el nivel de vitamina K era menor. Los autores, no obstante, son precavidos al afirmar que “si bien ninguna cantidad de vitamina K te protegerá del coronavirus, una ingesta adecuada (salvo que se tome anticoagulantes) puede ayudar a recuperar la salud de los huesos, el sistema cardiovascular e incluso las afecciones pulmonares”.

Por otro lado, la vitamina K evita la calcificación vascular, según se desprende de un estudio prospectivo de Róterdam en el que se analizó durante 7 años a 5.000 pacientes y se encontró que aquellos que presentaban una mayor ingesta de menadiona tenían menor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Parece pues lógico aceptar que un déficit de vitamina K pueda originar un mayor riesgo de inducir a cualquier caso grave de coronavirus, supuesto que se ha apreciado que la infección producida por el SARS-COV-2 (COVID 19) puede acompañarse de una coagulopatía según anuncian investigadores de la Escuela de Medicina de Harvard y de la Universidad de Duke en sus hallazgos publicados en ASH Publications. En esta investigación se analizó un total de 134 pacientes clasificados en tres grupos: los que recibieron el alta, los ingresados en cuidados intensivos y los que fallecieron, detectándose un déficit de vitamina K en estos dos últimos grupos y llegando a una conclusión: la vitamina K no es un tratamiento para el COVID 19, pero un estado deficiente de vitamina K está relacionado con un mal pronóstico.

Finalmente, quiero referirme a uno de los trabajos o investigaciones más importantes relacionado con el tema que estamos tratando y que ha sido realizado en la Universidad de Tufts de los Estados Unidos y publicado en el American Journal of Clinical Nutrition. Los resultados obtenidos por los autores parecen demostrar que los niveles bajos de vitamina K aumentan el riesgo de mortalidad en los pacientes mayores de edad con COVID-19.

En el metaanálisis con 4.000 personas entre 54 y 78 años de edad se clasificaron los participantes de acuerdo a sus niveles séricos de vitamina K. Después de 13 años de seguimiento los resultados no mostraron relaciones significativas entre los niveles de vitamina K y las enfermedades cardíacas. Sin embargo, las personas con los niveles más bajos de vitamina K tenían un riesgo mayor de muerte (19% más). Se comprobó asimismo que la posible relación entre déficit de vitamina K y enfermedad cardíaca se

basa en las proteínas del tejido vascular que requieren vitamina K para funcionar y que ayudan a prevenir la acumulación de calcio en las paredes de las arterias.

Este estudio se suma a aquellos otros que no han comprobado la relación entre vitamina K y el riesgo de muerte, pero no es menos cierto que el COVID-19 provoca problemas de coagulación y tromboembolismo que nos hace pensar que niveles bajos en sangre de esta vitamina puedan ser motivo de peor pronóstico para las personas afectadas por el COVID-19.

Como punto final a la relación vitamina K y COVID-19 podríamos decir que aun cuando las investigaciones realizadas hasta ahora han llegado a la conclusión del papel de la vitamina K, particularmente la K<sub>2</sub>, se precisa un tiempo prolongado para adquirir un conocimiento más preciso en la prevención y tratamiento de la vitamina K frente al COVID-19.

#### **Bibliografía consultada**

- (1) Booth S.L., Tucker L.L., et al. (2000). Dietary vitamin K intakes are associated with fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 71.1201-1208.
- (2) K.L. Berkmer and K.W. Runge. The physiology of vitamin K nutrition and vitamin K dependent protein function in atherosclerosis. *J. Thromb Haemost* 2004 Dec;2(12):2118-32.
- (3) Diaz Curiel M. Acción de la vitamina K sobre la salud ósea. *Rev. Osteoporosis Met. Mineral* 71: 33-38.2015.
- (4) Harris, T.B.; Womack, C. et al. The association between vitamin K status and knee osteoarthritis features in older adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Osteoarthr. Cartil.* 2016, 23, 370-378, (CrossRef)
- (5) Joline W.J. et al. The role of menaquinones (vitamin K<sub>2</sub>) in human health. *British Journal of Nutrition* (2013) 110.1357-1368.
- (6) Srivastara et al. Trace Mineral, Vitamins and Nutraceuticals in Prevention and Treatment of Covid-19. *Journal of Dietary Supplements* <https://doi.org/10.2021>.
- (7) Wen, L., et al. 2018 Vitamin K-dependent proteins involved in bone and cardiovascular health. *Mol. Med. Rep.* 18, 3-15. (CrossRef.)
- (8) Zhang, S., et al. Vitamin K status and cardiovascular events or mortality: A meta-analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019, 26,549-553. (CrossRef).

