

Vitamina D, sus Acciones “No Clásicas” y su Utilidad en la Pandemia del COVID-19

Vitamin D, its “Non-Classic” Actions and its Utility in the COVID-19 Pandemic

José Luis Mansur

RESUMEN

El descubrimiento de que la síntesis de 1,25 vitamina D no fue solo renal, la enzima 1 alfa hidroxilasa se encuentra en numerosos tejidos del organismo, además de la evidencia de que la asociación entre el déficit de vitamina D y la presencia de enfermedades no óseas (cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, etc.) nos ofrece la posibilidad de intentar prevenir estas afecciones. Los estudios de suplementación contra placebo no han dado resultados positivos para algunas afecciones, aunque algunos de esos trials se realizaron en población “suficiente” y no “deficiente” de vitamina D. Sin embargo, otros metaanálisis han demostrado prevención en los grupos suplementados con déficit para algunas patologías (infecciones respiratorias, prediabetes). Además, existe evidencia de efecto antiviral de la misma. La acción antiinfecciosa e inmunomoduladora que ejerce y su efecto sobre el sistema renina angiotensina, estimulando la enzima convertidora de angiotensina 2 (que es el receptor virus del SARS-CoV), permiten sospechar, actualmente, que con niveles elevados podría ser más difícil, o menos grave, la infección por COVID-19. La suplementación con vitamina D es conveniente para prevenir enfermedades en sujetos con déficit, pero en medio de la grave pandemia 2020 administrarla, aún sin tener un dosaje previo en las poblaciones de mayor riesgo, podría disminuir la chance de esta enfermedad.

Palabras Clave: vitamina D; 25-OH-vitamina D; COVID-19; SARS-CoV-2; coronavirus síndrome respiratorio agudo severo; sistema renina angiotensina aldosterona; suplementación con vitamina D; dosificación

ABSTRACT

The discovery that the synthesis of 1-25-vitamin D is not only renal and that the enzyme 1 alpha hydroxylase is found in numerous tissues of the body, together with the evidence of the association between vitamin D deficiency and the presence of non-bone diseases (cancer, multiple sclerosis, autoimmune diseases, etc.), gives us the possibility of trying to prevent these conditions. Placebo-controlled supplementation studies have not provided positive results for certain conditions, but some of these trials have been carried out on populations with “sufficient” and not “deficient” vitamin D levels. However, other meta-analyses have shown prevention of some conditions (respiratory infections, prediabetes) in groups of patients with deficiencies who were given supplements. There is also evidence of antiviral effect of vitamin D. Its anti-infective and immunomodulatory action and its effect upon the renin–angiotensin system, stimulating the angiotensin-converting enzyme 2 (the SARS-CoV virus receptor), nowadays allow us to think that, in high levels, COVID-19 infection could be less likely or serious. Vitamin D supplementation is adequate for preventing diseases in patients with

Centro de Endocrinología y Osteoporosis, La Plata, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia:
Dr. José Luis Mansur
ORCID: 0000-0002-8383-9543
joseluismansur@yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 20-08-2020
Corregido: 16-09-2020
Aceptación: 30-06-2020

deficiencias; administering vitamin D within the 2020 pandemic, even without having tested it in high-risk populations, could diminish the incidence of this disease.

Keywords: vitamin D; 25-OH-vitamin D; COVID-19; SARS-CoV-2; severe acute respiratory syndrome coronavirus; renin angiotensin aldosterone system; vitamin D supplementation; dosing

INTRODUCCIÓN

En los últimos tiempos se ha descubierto que la vitamina D no actúa únicamente sobre el metabolismo fosfocálcico, sino también en receptores existentes en todos los órganos. Por otro lado, se pensaba que la vitamina, luego de transformarse en el hígado en 25-OH-vitamina D (25-OH-D) solo pasaba a activarse a 1,25-(OH)₂D (1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol) en el riñón, por acción de la enzima 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1). Pero el descubrimiento de que esta enzima se halla en casi todos los tejidos, permitiendo que se sintetice la hormona activa que queda disponible en cada órgano, para acciones todavía no del todo claras, puso en evidencia un mecanismo autocrino que no se conocía. Al menos en mama, colon y próstata, parece que la vitamina D allí sintetizada regula genes que controlan la diferenciación celular y de esa forma previene el cáncer en esos tejidos, y en distintos tejidos la estimulación del sistema inmune ha dado lugar a su posible uso en enfermedades autoinmunes.

A diferencia de otras vitaminas presentes en muchos alimentos, la principal fuente es la síntesis que se realiza en la piel ante la exposición a la radiación solar ultravioleta, mientras que solo está presente en algunos peces de mar. Eso explica que las determinaciones en sangre de vitamina D muestren resultados generalmente bajos en invierno en la mayoría de la población y muy variables en verano, de acuerdo al estilo de vida y hábitos de los individuos.

Otro tema en absoluta controversia es definir los niveles deseables. Considerando su acción ósea, y que su déficit provoca que la hormona paratiroidea se estimule, diversos estudios han buscado ese valor umbral. Para el Institut of Medicine (IOM) un valor de 20 ng/ml de 25-OH-vitamina D en sangre es suficiente, mientras que para los principales

investigadores del tema de la Endocrine Society es necesario tener 30 ng/ml para asegurar suficiencia.⁽¹⁻²⁾ Vale la pena señalar que las categorías de suficiente o insuficiente son para las acciones sobre la salud ósea, ignorándose si son mayores para los nuevos efectos descubiertos recientemente. También es necesario mencionar que la vitamina D que se determina en el laboratorio es la 25-OH-vitamina D, ya que la hormona activa (1,25-(OH)₂D o calcitriol) permanece habitualmente sin cambios, muy estable, a pesar del déficit severo de su precursor o de osteoporosis.

¿Por qué algunos nuevos estudios randomizados controlados de suplementación de vitamina D no dieron resultado en las acciones “no clásicas”?

Es sabido que la “asociación” entre dos variables no prueba causalidad. Por eso, a pesar de la notable “asociación” entre el déficit de vitamina D y muchas enfermedades no constituye “la prueba”. Más aún, los estudios longitudinales, es decir el seguimiento a lo largo del tiempo buscando si las personas con menos vitamina D en sangre tienen más enfermedades, muestran este dato para diversas afecciones.

Varios estudios randomizados controlados contra placebo se han publicado en 2019, apuntando a los efectos “no clásicos”. Los mismos podían haber sido diseñados de dos maneras: 1) en la población general sin importar el nivel de vitamina D en sangre, o 2) solo en deficientes de la misma. Si se elige la primera opción, tanto para sujetos sanos o con predisposición a patologías como diabetes o cardiovasculares, la falta de beneficio de aportar vitamina D frente al grupo placebo indica, indudablemente, que la suplementación no previene esa patología en la población general no deficitaria. El aspecto discutible de los estudios es concluir que “aportar vitamina D no previene” sin especificar “no previene en la población general no deficitaria”. De todos modos, esa conclusión es de valor ya que aprendemos que suplementar a toda la población, y no a los deficientes, no tiene utilidad.

El estudio Vital⁽³⁾ incluyó a 25.871 hombres mayores de 50 años y mujeres mayores de 55 años, que recibieron por cinco años vitamina D a la dosis de 2.000 UI/d, ácidos grasos omega 3 a la dosis de 1gr/d, o placebo. Los eventos buscados fueron cáncer y enfermedad cardiovascular. En los resultados informan que no hubo diferencias significativas,

y en la conclusión que “la suplementación no resultó en menor incidencia de cáncer ni eventos cardiovasculares”. Solo leyendo con detalle el trabajo nos enteramos que se midió previamente el nivel de vitamina D en 15.787 personas, que el promedio fue 30,8 +/- 10 ng/ml y que solo el 12,7% tenía menos de 20 ng/ml. Señalan en la discusión que es posible que en sujetos con vitamina D extremadamente baja podría haber habido mayor efecto, pero que mantener a un grupo de ellos con placebo no hubiera sido ético. Opinamos que la conclusión merece reparos y objeciones, ya que se demuestra que no previene patologías en sujetos sin déficit.

El estudio D2d⁽⁴⁾ incluyó a 2.423 adultos con prediabetes. Se administraron 4.000 UI/d de vitamina D3 o placebo: a los 2 años y medio se transformaron en diabéticos un número similar en ambos grupos, en realidad hubo una diferencia no significativa: 9,39 *versus* 10,66 eventos/año, y un hazard ratio a favor de la prevención en el grupo que recibió vitamina D de 0,88 (intervalo 0,75-1,04; p=0,12). La conclusión fue que la suplementación en personas en alto riesgo de diabetes tipo 2 no disminuyó el riesgo de hacerse diabéticos. En este caso, el promedio de la vitamina D basal era de 28 +/- 10 ng/ml. En el desarrollo del trabajo Pittas *et al.* señalan que un análisis *post hoc*, no previsto dentro de los objetivos del estudio, se realizó sobre el subgrupo de participantes con menos de 12 ng/ml (4,3%) y el hazard ratio fue 0,38, o sea que se previno un 62% la aparición de diabetes. Sin embargo, esto solo ocupa un párrafo y no es la conclusión a la que se debería haber llegado, tampoco está en el abstract ni en el título del trabajo. ¿Por qué? Porque analizar que pasaba en los deficientes con menos de 12 ng/ml no era el objetivo del estudio. Hemos señalado esto en una carta a la *New England Journal of Medicine*.⁽⁵⁾

En cambio, los metaanálisis de estudios de suplementación contra placebo han mostrado prevención de nuevas infecciones respiratorias y del paso de prediabetes a diabetes en los subgrupos “deficientes”.⁽⁶⁻⁸⁾

Solo midiendo el nivel de vitamina D sabremos quiénes son deficitarios. No hay duda que esto no se justifica en la población joven o sana, pero la lista de posibles candidatos a medirla es amplia para la Endocrine Society y también para las guías de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN),⁽⁹⁻¹⁰⁾ aunque no para el

IOM. En la misma se incluyen distintas patologías, además de osteoporosis, como enfermedad renal crónica, hepática, paratiroidea y malabsorción intestinal, uso de fármacos (como corticoides y anticonvulsivantes, entre otros), en adultos mayores con historia de caídas, obesidad (índice de masa corporal > 30) y en algunas situaciones fisiológicas (como embarazo y lactancia, entre otras).

Queremos destacar la evolución que ha tenido la vitamina D en su historia. En una primera época, a partir de la Revolución Industrial, a comienzos del siglo XIX, apareció la enfermedad “raquitismo” y tiempo después se descubrió que se trataba con exposición al sol, radiación ultravioleta o aceite de hígado de bacalao. Recién en el siglo XX se descubrió la vitamina D y se la llamó “antirraquítica”. Las dosis indicadas eran 200-400 UI/d para su prevención o tratamiento. En una segunda etapa, a partir de 1990, surge el conocimiento sobre el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis y queda en evidencia que esta vitamina estimula la absorción del calcio y que debe ser siempre utilizada en el tratamiento, junto a calcio y otros fármacos. Recién entonces se llega a la conclusión de que las dosis usadas contra el raquitismo eran bajas, comparadas con las que se comienzan a sugerir de 800-1000 UI/D o sus equivalentes semanales o mensuales. Comenzamos a transitar ahora la tercera etapa, que es cuando se tiene conocimiento de que la vitamina D posee acción hormonal a distancia sobre receptores específicos, que su déficit predispone a múltiples patologías (especialmente autoinmunes) y comienza a especularse con su utilización en dosis más elevadas para la prevención y el tratamiento de las mismas. (**Figura 1**)

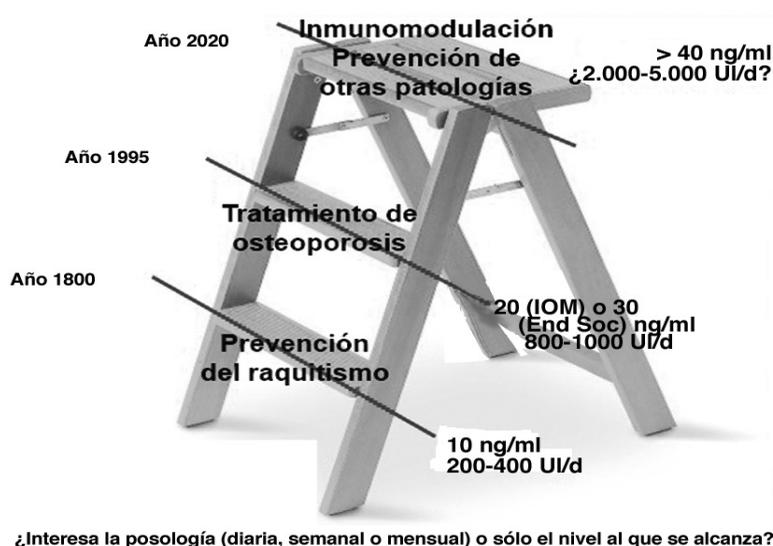
VITAMINA D Y COVID-19. DOS MECANISMOS DE PROTECCIÓN

La vitamina D podría ser beneficiosa sobre la infección de SARS-CoV (del inglés, severe acute respiratory syndrome coronavirus) por dos acciones: una es la antiinfecciosa e inmunomoduladora y, la otra, es su efecto en el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).

1) Acciones inmunomoduladoras y antiinfecciosas de la vitamina D

La vitamina D puede disminuir el riesgo de infecciones por distintos mecanismos: por barrera física o por mejorar la inmunidad innata celular, o la adaptativa.⁽¹¹⁾ El efecto de barrera se ejerce porque

Figura 1. Utilidad de la vitamina D a lo largo de la historia



la vitamina D mantiene mejor las uniones entre las células: uniones estrechas (occludina), uniones gap (conexina 43) y uniones adherentes (E-cadherina), ya que estimula genes que codifican esas proteínas.⁽¹²⁾ Varios trabajos han mostrado que los virus alteran la integridad de esas barreras, aumentando su infectividad.⁽¹³⁾

Las células del sistema inmune (macrófagos, monocitos, células dendríticas, linfocitos T y B) tienen receptores de vitamina D (VDR) y enzimas para la síntesis de 1-25 vitamina D.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

El estímulo a la inmunidad innata celular se realiza por inducción de péptidos antimicrobianos, como cathelicidina y beta 2 defensina. Estos péptidos antimicrobianos son inducidos por vitamina D. La primera es activa contra bacterias, virus, hongos y el bacilo de Koch, alterando sus membranas. Además, contribuye a disminuir la “tormenta de citoquinas” que ocurre en infecciones, como la del COVID-19,⁽¹⁶⁾ inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias de células Th1, como el TNF alfa e interferón gamma.⁽¹⁷⁾

La acción sobre la inmunidad adaptativa se realiza suprimiendo las respuestas mediadas por células T helper tipo 1 (Th1) al disminuir la producción de las citoquinas inflamatorias IL-2 e interferon gamma (INF γ).⁽¹⁸⁾ Además, promueve la producción de citoquinas por las células Th2, ayudando a la inhibición de Th1 y a la inducción de células regulatorias T.

Se ha reportado asociación inversa entre status de vitamina D y diversas enfermedades virales (dengue, hepatitis, herpes virus, HIV, influenza, virus sincitial respiratorio, rotavirus, hepatitis) e infecciones

del tracto respiratorio alto, entéricas, urinarias, neumonía, otitis media, vaginosis y sepsis.

2) Vitamina D y otras infecciones virales

El virus de la influenza afecta al tracto respiratorio por infección viral directa o por daño a la respuesta del sistema inmune.

Se ha reportado que un tercio de los pacientes hospitalizados con influenza confirmada desarrollan neumonía, siendo esto más probable en niños y ancianos, o en pacientes pulmonares crónicos, cardíacos, fumadores o inmunocomprometidos.⁽¹⁹⁾ Se ha postulado que el aumento de incidencia en invierno pueda tener relación con la menor radiación solar y el nivel de vitamina D,⁽²⁰⁾ además de que la sobrevida del virus es mayor con bajas temperaturas.

Uno de los mecanismos propuestos es la producción de antibióticos endógenos ya mencionados, defensinas y cathelicidina, y la producción de este último en dosis dependiente del nivel de 1,25 vitamina D. Se estableció que 30 ng/ml de 25 vitamina D es necesario para la óptima inducción de catelicidina.⁽²¹⁾ Ese nivel de 25 vitamina D es el que encontraron en el *Third National Health and Nutrition Examination Survey* como valor de corte para menor incidencia de infecciones respiratorias altas.⁽²²⁾

Se publicó, en 2018, una revisión sobre el rol de vitamina D en la influenza⁽²³⁾ que analiza los escasos estudios de suplementación contra placebo que presentan distintas metodologías y posologías, y la mayoría, pero no todos, presentan resultados positivos.⁽²⁴⁻²⁵⁾

El estudio GrassrootsHealth se basó en cuestionarios sobre presencia o no de síndrome gripal en los últimos 6 meses y medición de vitamina D en 12.605 personas. Los participantes con 25 vitamina D, de por lo menos 60 ng/ml, tuvieron un riesgo de 43% menor de enfermedades *influenza-like* que los que tenían menos de 20 ng/ml ($p < 0,0001$).⁽²⁶⁾

3) Vitamina D y Coronavirus

Los virus de influenza y los compuestos orgánicos volátiles (CoVs) producen infecciones, especialmente en invierno, que pueden ser graves y pueden producir la muerte por neumonía.⁽²⁷⁾

Para la pandemia actual se ha postulado que puede haber más cantidad de casos o de muertes en regiones donde el nivel promedio de 25 vitamina D es bajo.⁽²⁸⁻²⁹⁾ Sin embargo, la latitud juega solo un pequeño rol ya que, en una misma región, los sujetos tienen diferentes factores de riesgo, entre ellos, distintos niveles de vitamina D.⁽³⁰⁾

Una de las formas por las que los CoVs alteran el epitelio pulmonar es a través de la producción de citoquinas Th1 como parte de la respuesta inmune innata a la infección viral. Del mismo modo, se reportó que interferón γ es responsable de la

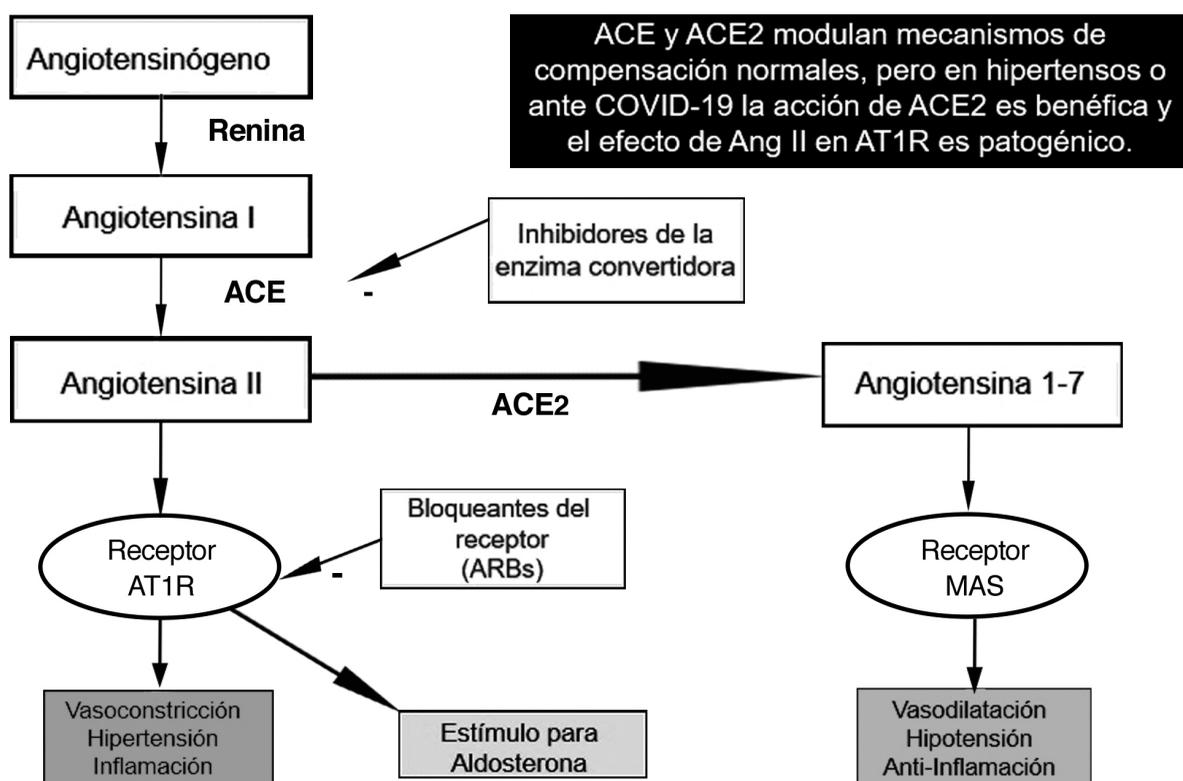
injuria aguda en la fase tardía de la patología del SARS-CoV⁽³¹⁾ y que las “tormentas de citoquinas” complican estas infecciones virales, pero también se reportó que el COVID-19 incrementa las citoquinas Th2 (IL 4 y 10).⁽¹⁶⁾

4) Vitamina D, COVID-19 y sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

El SRAA intenta un control homeostático de la tensión arterial y el medio interno. Ante hipotensión se estimula la renina, con paso de angiotensinógeno a angiotensina I, que por acción de la enzima convertidora se transforma en angiotensina II (Ang II), que actúa en el receptor AT1R, generando vasoconstricción e hipertensión y estimulando la secreción de aldosterona (**Figura 2**). En el año 2000 se identificó la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que balancea el sistema con un efecto contrario: si Ang II es clivada por ECA2 se transforma en angiotensina 1-7, que actúa en el receptor MAS, produciendo vasodilatación y efecto antiinflamatorio.

En la **Figura 2** se destaca el lugar de acción de los fármacos inhibidores de la ECA y los bloqueantes del receptor AT1R (ARBs).

Figura 2. Sistema renina angiotensina

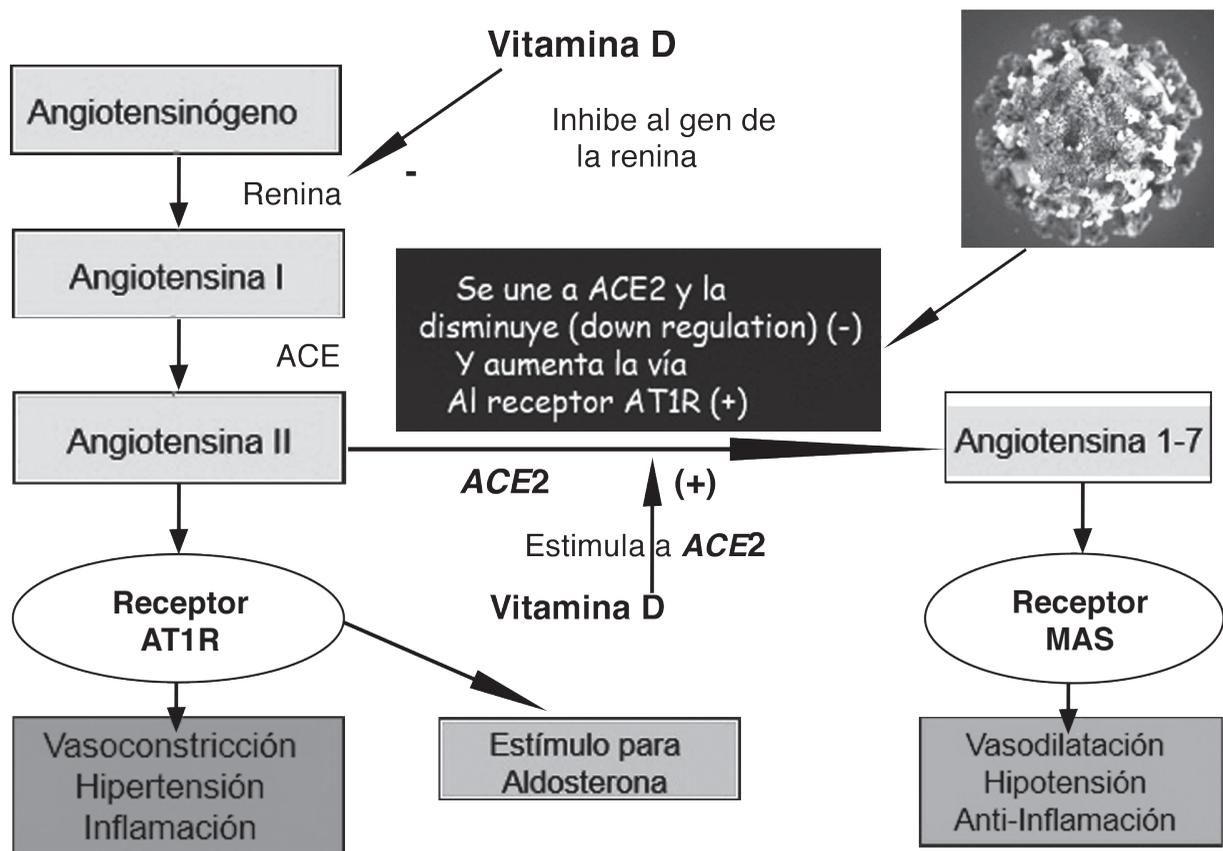


En 2003, se identificó que el coronavirus SARS-CoV, que apareció en China un año antes, tenía como receptor la ECA2,⁽³²⁾ y dos años después se demostró que los ratones knockout (KO) para la enzima no se infectaban.⁽³³⁾ El virus produce una regulación hacia abajo (*down-regulated*) de ECA2, disminuyéndola y, de esa forma, disminuye su acción vasodilatadora, impidiendo que Ang II se transforme en Ang 1-7, dejando solo la posibilidad

de unión a su receptor AT1R.

Se sabía que la vitamina D inhibía al SRAA. Ahora está claro que inhibe a la renina, pero además estimula al paso “benéfico” ante hipertensión o presencia de SARS-CoV que es ECA2 (**Figura 3**). De esa manera, dicha enzima es la llave que permite mayor efecto patógeno por inhibirse en presencia del virus o por estimularse si existen niveles elevados de vitamina D.

Figura 3. Sistema renina angiotensina y acción de vitamina D y de COVID-19



¿Cuál es el efecto de los fármacos hipotensores sobre la enzima ECA2? Ante el miedo inicial de que estos pudieran facilitar la acción del virus, rápidamente todas las sociedades médicas alertaron que eso no sucedía y que los pacientes medicados no debían abandonar esos fármacos. Luego se demostró que el uso de drogas hipotensoras no modifica la evolución ni la mortalidad de esta afección.⁽³⁴⁾

¿Existen evidencias de posible utilidad de vitamina D en el síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA)? No hay estudios claros en humanos, pero en roedores la vitamina D facilita la maduración

pulmonar y la producción de *surfactant* (agente activo de superficie).⁽³⁵⁾

Lin reportó en 2016 que el efecto renoprotector del calcitriol se debía a la acción sobre ECA, ECA2 y la ratio entre ambas.⁽³⁶⁾ En 2017, Xu demostró, en ratas con SDRA, que el pretratamiento con calcitriol inhibía renina, ECA y Ang II, pero inducía a ECA2 y mejoraba clínicamente a los animales.⁽³⁷⁾ Gatera revisó, en 2018, los trabajos disponibles sobre suplementación con vitamina D, 12 en animales y 4 en humanos con SDRA, concluyendo que fue efectiva.⁽³⁸⁾

Finalmente, una hipótesis muy atractiva, enunciada por Skov, sugiere que el SRAA “tisular”, existente en diferentes tejidos, es activado por hiperglucemia, obesidad, hipertensión y cortisol, e inhibido por vitamina D, ejercicio aeróbico y fármacos GLP-1. En esta hipótesis, la vitamina D ejercería acciones benéficas en distintos órganos por inhibir el RAS tisular, cuya activación predispone a síndrome metabólico y otras patologías.⁽³⁹⁾ Esto ya fue sugerido en Argentina por Ferder cuando, en el año 2013, señaló que la pandemia de déficit de vitamina D estaba íntimamente relacionada con hiperactividad del SRA.⁽⁴⁰⁾

5) Evidencias de asociación entre bajos niveles de 25 vitamina D y evolución de los pacientes infectados COVID-19

Se han publicado ya varios reportes que muestran dos tipos de resultados: 1) los pacientes infectados (+) tienen menor nivel de 25 vitamina D que los (-); 2) dentro del grupo de los infectados, 25 vitamina D juega un rol fundamental en la evolución de la enfermedad.

En publicaciones de Suiza, Irlanda, Bélgica, Reino Unido, Israel y los Estados Unidos se halló diferencia entre enfermos y controles.⁽⁴¹⁻⁴⁶⁾ La confirmación de que la vitamina D en parte marca el pronóstico de la evolución durante la internación, se evidencia en otros estudios. En Filipinas, con una relación inversa muy significativa entre gravedad del cuadro clínico y el nivel basal de vitamina D en 212 pacientes, el promedio fue 31,2 ng/ml en los leves, 27,4 ng/ml en los moderados, 21,2 ng/ml en los severos y 17,1 ng/ml en los críticos. Entre los que tenían un valor deseable (mayor de 30 ng/ml) 47 casos fueron leves (85,5%) y solo 2 eran críticos (3,6%), y dentro del grupo deficiente (menor de 20 ng/ml) solo 1 caso (1,4%) fue leve y 25 de ellos (32,5%) fueron críticos.⁽⁴⁷⁾ En Indonesia, en 780 casos confirmados, los fallecidos fueron el 46,7% de los deficientes, el 49,1% de los insuficientes (entre 20 y 30 ng/ml) y solo el 4,2% de los que tenían un nivel mayor de 30 ng/ml.⁽⁴⁸⁾ Finalmente, en Irán se reportó que falleció el 20% de los internados con menos de 30 ng/ml y el 9,7% con un valor mayor. Es interesante el hecho de que en el grupo que tenía más de 40 ng/ml al ingreso, tuvo 6,3% de decesos, lo que confirmaría que 40 ng/ml de 25 vitamina D podría dar más protección.⁽⁴⁹⁾

6) Conductas sugeridas

Se ha publicado que el grado de protección para infecciones aumenta a medida que el nivel de 25 vitamina D es mayor, pero esta relación no permite establecer un nivel de corte adecuado, ni tampoco asegurar una relación causa-efecto. Un estudio observacional reportó que un valor de 38 ng/ml era el apropiado para disminuir el riesgo de infecciones respiratorias agudas virales en Greenwich (Estados Unidos).⁽⁵⁰⁾

Algunos autores sugieren mantener un nivel de 25 vitamina D de por lo menos 30 ng/ml o incluso 40-50 ng/ml,⁽²⁸⁻²⁹⁾ o mantener en un rango de 40-60 ng/ml para minimizarlo. Se ha encontrado que las infecciones intrahospitalarias posquirúrgicas fueron tres veces mayores con valores menores a 30 ng/ml⁽⁵¹⁾ y que disminuían un 33% por cada 10 ng/ml de incremento.⁽⁵²⁾

Usualmente nos planteamos, ante un déficit severo, dos etapas en la suplementación: una con dosis alta y otra de mantenimiento. Se han estudiado “dosis de carga” para llegar a un nivel objetivo. Por ejemplo, se ha reportado que se puede alcanzar 30 ng/ml de 25 vitamina D con distintas posologías (diaria, semanal, quincenal, mensual). Se estableció que el aporte necesario ante obesidad debe ser 2 a 3 veces mayor que el establecido para la población general y 1,5 veces ante sobrepeso.⁽⁵³⁾

El objetivo, que es tener un nivel adecuado, quizás debería ser diferente si pensamos en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis (sin urgencia) que para la prevención de la infección por COVID-19, donde sí es necesario llegar rápidamente a un nivel que pueda ayudar a prevenir.⁽²⁷⁾

Esquemas para prevenir y para tratar COVID-19

No existe ningún consenso ni esquema superior hasta el momento. En sujetos sanos, para los que se plantea la prevención, es adecuado que reciban suplementación con vitamina D, especialmente los mayores de 60 años, diabéticos, obesos o hipertensos, considerando que la mortalidad es mayor en estos grupos. Obtener un dosaje sérico contribuirá a la elección de la mejor dosis, si el mismo está en un valor >30 ng/ml puede suplementarse con 1000-2000 UI/d o su equivalente semanal, o 50,000-100,000 UI/mes. Algunos investigadores sugieren este esquema si el valor basal es de 40 ng/ml.⁽⁵⁴⁾ Si el basal es <30

ng/ml, la dosis a suplementar debe ser >2000-5000 UI/d o 15,000-50,000 UI/semana, o 100,000 UI/mes. Sin embargo, si el valor es muy bajo es preferible intentar elevarlo con 100,000 UI cada 15 días por 3-4 tomas, ya que la reposición diaria tardará más días. Si no se dispone de este dato se puede administrar, suponiendo que el sujeto está en déficit, de igual manera.

Para pacientes COVID-19 (+) Grant sugiere una dosis de 10,000 UI/d por un mes para alcanzar rápidamente el rango de 40-60 ng/ml y continuar con 5,000 UI/d.⁽²⁸⁻²⁹⁾ Otro esquema es administrar 100,000 UI por semana.

Pueden parecer dosis llamativamente altas, pero existen estudios que demuestran que una dosis de 10,000 UI/d por 4-6 meses no produce efectos adversos. Amir lo observó en mujeres canadienses con cáncer de mama y metástasis óseas.⁽⁵⁵⁾ Otro estudio con pocos pacientes tampoco mostró problemas, pero sí mejoría de la microbiota intestinal con dosis altas diarias.⁽⁵⁶⁾ Shirvani suplementó con 10,000 UI/d por 6 meses, sin hipercalcemia y llegando a un nivel de 25 vitamina D de 78,6 +/- 13 ng/ml.⁽⁵⁷⁾ Finalmente, se trató en un hospital psiquiátrico en Cincinnati (Ohio) con dosis de 5,000 (n=36) o 10,000 UI/d (n=78) por 16 meses sin efectos colaterales.⁽⁵⁸⁾ No sugerimos esta dosis de rutina, pero queremos señalar que es segura para casi todos los pacientes y que solo serían hipersensibles, con mayor riesgo de hipercalcemia, aún ante dosis bajas, pacientes con hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis, tuberculosis o casos raros de mutaciones de genes que codifican la enzima que la metaboliza (CYP24A1).⁽⁵⁹⁾

CONCLUSIONES

Cada vez es mayor la evidencia científica que sustenta que el aporte de vitamina D previene o mejora los efectos de la infección por COVID-19, aunque ya existían indicios para suponer que su suplementación sería beneficiosa. En primer término, el conocimiento de los dos mecanismos por los cuáles es posible: la acción sobre el sistema inmune y su acción antiinfecciosa, y aquella que tiene sobre el SRA, disminuyendo la ECA y aumentando la ECA2. En segundo lugar, los estudios de asociación entre la vitamina y la influenza (aunque los estudios de suplementación no sean contundentes para esta patología), y con una larga serie de otras infecciones. Se encuentran

en marcha estudios para aclarar el tema y los primeros resultados confirman esta hipótesis. Mientras tanto, parece muy adecuado tratar de asegurar que nuestros pacientes, además del personal de salud y los mayores de 60 años, tengan un nivel de 25 vitamina D >30-40 ng/ml. Como ya señalamos, es posible que niveles mayores otorguen una mejor prevención y que distintas posologías lo permitan.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, *et al.* IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1146-52. doi: 10.1210/jc.2011-2218.
- 2) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, *et al.* Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1153-8. doi: 10.1210/jc.2011-2601.
- 3) Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, *et al.* Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019;380(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944.
- 4) Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, *et al.*; D2d Research Group. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(6):520-530. doi: 10.1056/NEJMoa1900906.
- 5) Mansur JL. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1785. doi: 10.1056/NEJMc1912185.
- 6) Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, *et al.* Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
- 7) Barbarawi M, Zayed Y, Barbarawi O, Bala A, Alabdouh A, Gakhal I, *et al.* Effect of vitamin D supplementation on the incidence of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):dgaa335. doi: 10.1210/clinem/dgaa335.
- 8) Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, Hai Y, *et al.* Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients with prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1650-8. doi: 10.2337/dc19-1708
- 9) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, *et al.* Evaluation,

- treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3908.
- 10) Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2013;50(2):140-55.
 - 11) Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P, et al. Self-care for common colds: the pivotal role of vitamin D, vitamin C, zinc, and echinacea in three main immune interactive clusters (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds-practical advice on dosages and on the time to take these nutrients/botanicals in order to prevent or treat common colds. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:5813095. doi: 10.1155/2018/5813095.
 - 12) Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55(1):96-108. doi: 10.1002/mnfr.201000174.
 - 13) Kast JI, McFarlane AJ, Głobińska A, Sokolowska M, Wawrzyniak P, Sanak M, et al. Respiratory syncytial virus infection influences tight junction integrity. *Clin Exp Immunol.* 2017;190(3):351-9. doi: 10.1111/cei.13042.
 - 14) Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(9):685-98. doi: 10.1038/nri2378.
 - 15) Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: a vital player? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):617-32. doi: 10.1016/j.beem.2011.04.009.
 - 16) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):P497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 - 17) Sharifi A, Vahedi H, Nedjat S, Rafiei H, Hosseinzadeh-Attar MJ. Effect of single-dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: a randomized placebo-controlled trial. *APMIS.* 2019;127(10):681-7. doi: 10.1111/apm.12982.
 - 18) Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R, Jordan SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol.* 1985;134(5):3032-5.
 - 19) Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care.* 2019;23(1):258. doi: 10.1186/s13054-019-2539-x.
 - 20) Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1129-40. doi: 10.1017/S0950268806007175.
 - 21) Lang PO, Samaras D. Aging adults and seasonal influenza: does the vitamin d status (h)arm the body? *J Aging Res.* 2012;2012:806198. doi: 10.1155/2012/806198.
 - 22) Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):384-90. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.
 - 23) Gruber-Bzura BM. Vitamin D and influenza-prevention or therapy? *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2419. doi: 10.3390/ijms19082419.
 - 24) Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1255-60. doi: 10.3945/ajcn.2009.29094.
 - 25) Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza and upper respiratory infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(6):1088-95. doi: 10.1093/ibd/izy346.
 - 26) GrassrootsHealth Nutrient Research Institute. Scientists' Call to D*action – The Vitamin D Deficiency Epidemic [Internet]. Disponible en: <<https://www.grassrootshealth.net/project/our-scientists/>> (consulta: 25/07/2020).
 - 27) Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Inserra F, Ferder L, Manucha W. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;S0214-9168(20)30048-6. doi: 10.1016/j.arteri.2020.05.003.
 - 28) Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Vitamin D supplementation could prevent and treat influenza, coronavirus, and pneumonia infections. [Preprint from Preprints.org, Version 2: 29 Mar 2020]. doi: 10.20944/preprints202003.0235.v2.
 - 29) Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA,

- French CB, Aliano JL, *et al.* Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
- 30) Mansur JL. Letter: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees north supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(2):411-2. doi: 10.1111/apt.15820.
- 31) Theron M, Huang KJ, Chen YW, Liu CC, Lei HY. A probable role for IFN-gamma in the development of a lung immunopathology in SARS. *Cytokine*. 2005;32(1):30-8. doi: 10.1016/j.cyto.2005.07.007.
- 32) Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Kee Wong S, Berne MA, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4. doi: 10.1038/nature02145.
- 33) Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, *et al.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9. doi: 10.1038/nm1267.
- 34) Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, *et al.* Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA*. 2020;324(2):168-77. doi: 10.1001/jama.2020.11301.
- 35) Lykkedegn S, Sorensen GL, Beck-Nielsen SS, Christesen HT. The impact of vitamin D on fetal and neonatal lung maturation. A systematic review. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308(7):L587-602. doi: 10.1152/ajplung.00117.2014.
- 36) Lin M, Gao P, Zhao T, He L, Li M, Li Y, *et al.* Calcitriol regulates angiotensin-converting enzyme and angiotensin converting-enzyme 2 in diabetic kidney disease. *Mol Biol Rep*. 2016;43(5):397-406. doi: 10.1007/s11033-016-3971-5.
- 37) Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep*. 2017;16(5):7432-8. doi: 10.3892/mmr.2017.7546.
- 38) Gatera VA, Abdulah R, Musfiroh I, Judistiani RTD, Setiabudiawan B. Updates on the status of vitamin D as a risk factor for respiratory distress syndrome. *Adv Pharmacol Sci*. 2018;2018:8494816. doi: 10.1155/2018/8494816.
- 39) Skov J, Persson F, Frøkiær J, Christiansen JS. Tissue renin-angiotensin systems: a unifying hypothesis of metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:23. doi: 10.3389/fendo.2014.00023.
- 40) Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder L. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;304(11):C1027-39. doi: 10.1152/ajpcell.00403.2011.
- 41) D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1359. doi: 10.3390/nu12051359.
- 42) Faul JL, Kerley CP, Love B, O'Neill E, Cody C, Tormey W, *et al.* Vitamin D Deficiency and ARDS after SARS-CoV-2 Infection. *Ir Med J*. 2020;113(5):84.
- 43) De Smet K, De Smet D, Ryckaert T, Laridon E, Heremans B, Vandebulcke R, *et al.* Diagnostic performance of chest CT for SARS-CoV-2 infection in individuals with or without COVID-19 symptoms. *Radiology*. [In press. Published Online: Aug 10 2020]. doi: 10.1148/radiol.2020202708.
- 44) Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, Athar W, Marchitelli G, Kelly D, *et al.* Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalised with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020 Jul 3: 10.1111/cen.14276. doi: 10.1111/cen.14276.
- 45) Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, *et al.* Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J*. 2020 Jul 3:10.1111/febs.15495. doi: 10.1111/febs.15495.
- 46) Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019722. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19722.
- 47) Alipio, M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). *SSRN Electronic J*. 2020 May 18. doi: 10.2139/ssrn.3571484.
- 48) Raharusun P, Priambada S, Budiarti C, Agung E. Patterns of COVID-19 mortality and vitamin D: an Indonesian study. *SSRN Electronic J*. 2020 Apr. 26. doi: 10.2139/ssrn.3585561.
- 49) Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, *et al.* Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes

- in patients with COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239799. doi: 10.1371/journal.pone.0239799.
- 50) Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010;5(6):e11088. doi: 10.1371/journal.pone.0011088.
- 51) Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, Hutter MM, Camargo CA Jr. Association between preoperative 25-hydroxyvitamin D level and hospital-acquired infections following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *JAMA Surg*. 2014;149(2):112-8. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3176.
- 52) Laviano E, Sánchez Rubio M, González-Nicolás MT, Palacian MP, López J, Gilaberte Y, et al. Association between preoperative levels of 25-hydroxyvitamin D and hospital-acquired infections after hepatobiliary surgery: A prospective study in a third-level hospital. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230336. doi: 10.1371/journal.pone.0230336.
- 53) Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One*. 2014;9(11):e111265. doi: 10.1371/journal.pone.0111265.
- 54) Seijo M, Oliveri B. Importancia de la vitamina D en la época de COVID-19. *Actual Osteol*. 2020;16(2):[en prensa]. Disponible en: <http://osteologia.org.ar/files/pdf/rid64_2020-11-covid-final.pdf> (consulta: 25/07/2020).
- 55) Amir E, Simmons CE, Freedman OC, Dranitsaris G, Cole DE, Vieth R, et al. A phase 2 trial exploring the effects of high-dose (10,000 IU/day) vitamin D(3) in breast cancer patients with bone metastases. *Cancer*. 2010;116(2):284-91. doi: 10.1002/cncr.24749.
- 56) Charoengam N, Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. The effect of various doses of oral vitamin D3 supplementation on gut microbiota in healthy adults: a randomized, double-blinded, dose-response study. *Anticancer Res*. 2020;40(1):551-6. doi: 10.21873/anticancer.13984.
- 57) Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. Disassociation of vitamin D's calcemic activity and non-calcemic genomic activity and individual responsiveness: a randomized controlled double-blind clinical trial. *Sci Rep*. 2019;9:17685. doi: 10.1038/s41598-019-53864-1.
- 58) McCullough PJ, Lehrer DS, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;189:228-39. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.12.010.
- 59) Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med*. 2011;365(5):410-21. doi: 10.1056/NEJMoa1103864.