

VITAMINA D y COVID 19

Andrada Marta, Arja Ana*, Díaz de Barboza Gabriela, Garay Gabriela, Miras Mirta, Moine Luciana, Pautasso Mauro, Pérez Adriana, Picotto Gabriela, Rodríguez Valeria, Salica Daniel, Tolosa de Talamoni Nori, Ulla María Rosa, Rivoira Maria Angélica.

Departamento de Metabolismo Fosfocálcico de la Sociedad de Endocrinología y Metabolismo de Córdoba (SEMCO).

*Autor correspondiente: Dra Ana Arja, Co-coordinadora del Departamento de Metabolismo Fosfocálcico de SEMCO. E-mail: arlla_anamar@hotmail.com

La pandemia de COVID-19 o del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés), ha sido el principal desafío de las últimas décadas que puso a prueba tanto a la medicina actual como a los distintos sistemas de salud de todo el mundo. Diversas estrategias preventivas y terapéuticas debieron aplicarse en poco tiempo con la finalidad urgente e imperiosa de prevenir la propagación de dicha enfermedad, así como la de evitar la mortalidad en todo el mundo ocasionada por la misma.

Esta nueva patología viral se caracteriza por una respuesta exagerada del huésped ante la rápida replicación viral del SARS-CoV-2, a la vez que genera reducción de las defensas antivirales innatas e incrementa la liberación profusa de muy variadas citoquinas inflamatorias.

La vitamina D es una hormona liposoluble que genera varios metabolitos y la denominación de "vitamina D" suele ser indistinta y erróneamente aplicada a sus derivados: colecalciferol (vitamina D3), ergocalciferol (vitamina D2), calcifediol (25-hidroxivitamina D3) y calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D3).

Desde 1880 hasta comienzos de 2020, el rol de esta hormona fue ampliándose progresivamente de modo tal que ya no solo se la relaciona con el metabolismo óseo, sino que también comenzaron a adjudicársele acciones denominadas "no clásicas", tales como aquéllas relacionadas a la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial, el cáncer, la diabetes tipo 1 y tipo 2, así como las enfermedades autoinmunes e infecciones, entre ellas, la infección por COVID 19. La "4° Conferencia Internacional sobre Controversias en Vitamina D" desarrollada virtualmente en septiembre de 2020, ratificó la necesidad de establecer pautas puntuales sobre los niveles deseados de vitamina D específicos para cada tipo de enfermedad. (Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? John P. Bilezikian1)

Se sabe que las células inmunitarias son un blanco bien conocido del sistema endocrino de la vitamina D (VDES). La síntesis local de 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) en macrófagos alveolares, monocitos, células dendríticas, linfocitos, así como en el epitelio de las vías respiratorias, células pulmonares alveolares y endoteliales, es considerada un evento fundamental para el desarrollo de muchos de los efectos inmunológicos de VDES. A través de sus receptores nucleares en monocitos y macrófagos, el calcitriol activa la síntesis de catelicidinas y defensinas, que tienen una función antimicrobiana mientras que en los linfocitos T y B conduce a una mayor producción de inmunoglobulinas, una reducción de las citocinas proinflamatorias y un aumento de las citocinas

antiinflamatorias. Dicha hormona también ha sido involucrada en procesos como estimulación de la proliferación y diferenciación de neumocitos I y II, al igual que en la síntesis del agente surfactante pulmonar. Existen evidencias clínicas relacionadas a los efectos protectores de la vitamina D sobre la función pulmonar e infecciones del tracto respiratorio, como influenza y tuberculosis.

Se ha comprobado que el VDES contribuye a la reducción de las enfermedades respiratorias agudas como el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) relacionadas con COVID-19. Los mecanismos propuestos por los cuales actuaría en tal sentido se le atribuyen a la forma activa de vitamina D, es decir a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, que al unirse a su receptor generaría estimulación de la reparación epitelial, mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial pulmonar, modulación de la actividad de neutrófilos y reducción de la tormenta de quimiocinas y citoquinas.

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una fuerte correlación inversa entre los niveles de vitamina D sérica (25-hidroxivitamina D_3 , $25(\text{OH})\text{D}_3$) y la incidencia de COVID 19, entre otras enfermedades infecciosas. Aún más, desde el inicio de la pandemia la deficiencia de vitamina D fue asociada con el grado de severidad de dicha infección surgiendo más de 1100 publicaciones de PubMed que tratan sobre la “vitamina D” y “COVID-19”.

La deficiencia de $25(\text{OH})\text{D}_3$ puede no ser el factor de riesgo más dominante en comparación con otros como la edad, la obesidad, la hipertensión, enfermedades pulmonares crónicas, diabetes o enfermedades cardiovasculares, pero sin duda es un parámetro fácilmente modificable que merece más atención generalizada.

El uso de la vitamina D parece tener un papel potencial sobre el tratamiento de la COVID-19 dependiendo de la dosis utilizada, los niveles de vitamina D basales y la evolución del cuadro clínico; sin embargo, la seguridad y eficacia de esta vitamina es incierta debido a algunas inconsistencias sobre la notificación de eventos adversos, así como la falta de uniformidad en relación a las dosis administradas como las concentraciones plasmáticas esperables. Por tal motivo, las decisiones clínicas deben interpretarse con precaución, producto de las limitaciones metodológicas observadas en los meta-análisis reportados.

Recientemente, distintas sociedades científicas e instituciones sanitarias se han proclamado en relación a la intervención de la vitamina D en la actividad del sistema inmune y al efecto de dicha hormona sobre la infección por SARS-CoV-2. Según la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) las evidencias para indicar la administración de vitamina D en la prevención o tratamiento de la COVID-19 son escasas y presentan numerosas limitaciones. Los expertos indican que, hasta el momento, se desconoce el umbral de vitamina D que se debe alcanzar para conseguir el objetivo, al igual que el metabolito más idóneo o las dosis que deben utilizarse, por lo que, al no tener evidencia clínica suficiente, se abstienen de recomendaciones al respecto. Sin embargo, es reconocido que, en la relación riesgo/beneficio, podría ser favorable el empleo de vitamina D en uso compasivo (fuera de indicación) en la prevención y tratamiento de la COVID-19 en pacientes de riesgo, en quienes sería razonable prevenir o tratar el déficit, dado el efecto beneficioso conocido sobre inmunidad e infecciones respiratorias.

Por su parte, la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR), plantea que debido a sus efectos protectores, en individuos con enfermedades crónicas (cáncer, enfermedad cardiovascular, infecciones del tracto respiratorio, diabetes e hipertensión), la suplementación con vitamina D asociada a un incremento de los niveles séricos de 25(OH) D₃ por encima de 50 ng/mL (125 nmol/L) podría sustancialmente reducir la incidencia y severidad de COVID-19, aunque señalan que se necesitan urgentemente más ensayos clínicos y estudios de cohortes para evaluar su eficacia (y la de otros agentes preventivos y curativos) antes de que las sociedades profesionales puedan elaborar recomendaciones basadas en la evidencia. En tal sentido, algunos autores consideran que el calcifediol aporta ventajas farmacocinéticas que le confieren cierta superioridad para su indicación en pacientes con COVID-19, a la vez que proponen considerar su uso en altas dosis con el objeto de lograr rápida corrección de la deficiencia de 25(OH)D₃ en todos los pacientes en las primeras etapas de la enfermedad, en asociación, si es necesario, con los nuevos agentes antivirales orales, como molnupiravir, fluvoxamina, plitidepsina, Paxlovid, etc.

El Instituto Nacional para la Calidad de la Sanidad y de la Asistencia del Reino Unido (NICE) emitió recomendaciones destinadas a los investigadores para que se profundice en el papel preventivo y terapéutico de la vitamina D en la COVID-19. Considera que no se deben ofrecer suplementos de vitamina D únicamente para la prevención o el tratamiento de la COVID-19, excepto si forma parte de un ensayo clínico, debido a la escasa evidencia existente hasta ese momento.

Contrariamente, la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG) asegura que el objetivo del tratamiento con vitamina D debe ser alcanzar lo más rápidamente posible los niveles adecuados de 25(OH)D₃ y mantenerlos durante al menos 3 meses a la vez que recomiendan prestar atención a una posible toxicidad por vitamina D debido a la administración de altas dosis de suplementos, en especial la hipercalcemia, por lo que los niveles de calcio en sangre deben ser vigilados regularmente durante la administración.

No podemos dejar de referir en este capítulo una carta abierta que se publicó a finales de 2020, suscrita en la actualidad por más de 200 expertos y líderes de opinión en vitamina D de múltiples países, solicitando a los gobiernos y colectivos médicos a nivel mundial incrementar de forma inmediata y generalizada la determinación de niveles de vitamina D en la población, dado los posibles beneficios que esta estrategia podría tener en la lucha contra la COVID-19. Los autores destacan el papel de la vitamina D sobre la función inmune, y subrayan que el aumento de los niveles de vitamina D podría ayudar a reducir las infecciones, hospitalizaciones, ingresos en UCI y muertes por COVID-19.

En conclusión, es notoria la importancia que la comunidad científico-sanitaria está otorgando a la necesidad de mantener unos niveles adecuados de vitamina D en la población en la lucha contra la COVID-19. No cesa la investigación acerca de sus implicaciones en la patogenia, la prevención y el tratamiento de la infección, lo cual demuestra la trascendencia que la vitamina D tiene para la salud de la población.

Bibliografía Consultada:

- Arancibia-Hernández YL, a Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Pedraza-Chaverri J. Antioxidant/anti-inflammatory effect of Mg²⁺ in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Rev Med Virol.* **2022**; e2348. DOI: 10.1002/rmv.2348
- Bandeira L, Lazaretti-Castro M, Binkley N. Clinical aspects of SARS-CoV-2 infection and vitamin D. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* **2022**; 23:287–291.
- Bilezikian JP, Formenti AM, Adler R, Binkley N, Bouillon R, Lazaretti-Castro M, Marcocci C, Napoli N, Rizzoli R, Giustina A. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all?. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* **2021**; 22:1201–1218.
- Bouillon R, Quesada-Gomez JM. Vitamin D Endocrine System and COVID-19. *J Bone Min Res Plus (WOA),* **2021**; 5(12): e10576. DOI: 10.1002/jbm4.10576
- Gómez de Tejada Romero MJ. Guías y recomendaciones de sociedades científicas e instituciones sanitarias sobre la infección por COVID-19 y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* **2022**; 14(Supl 1):S17-19.
- Hernández Hernández JL. Suplementos de vitamina D en la COVID-19 *Rev Osteoporos Metab Miner.* **2022**;14(Supl 1):S11-16.
- Jolliffe DA, Holt H, Greenig M, Talaei M, Perdek N, Pfeffer P, Vivaldi G, Maltby S, Symons J, Barlow N, Normandale A, Garcha R, Richter A, Faustini S, Orton C, Ford D, Lyons R, Davies G, Kee F, Griffiths C, Norrie J, Sheikh A, Shaheen S, Relton C, Martineau R. Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT). *BMJ* **2022**; 378:e071230. DOI: 10.1136/bmj-2022-071230
- Jordan T, Siuka D, Kozjek Rotovnik N, Pfeifer M. COVID-19 and Vitamin D – A Systematic Review. *Zdr Varst.* **2022**;61(2):124-132.
- Pal R, Joshi A, Bhadada J, Banerjee M, Vaikkakara S, Mukhopadhyay S. Endocrine Follow-up During Post-Acute COVID-19: Practical Recommendations Based on Available Clinical Evidence. *Endocr Pract.* **2022** ;28(4):425-432. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.02.003.
- Quesada-Gomez JM, Lopez-Miranda J, Entrenas-Castillo M, Casado-Díaz A, Nogues y Solans X, Mansur JL, Bouillon R. Vitamin D Endocrine System and COVID-19: Treatment with Calcifediol. *Nutrients.* **2022**; 14: 2716. <https://doi.org/10.3390/nu14132716>
- Seal K, Bertenthal D, Carey E, Grunfeld C, Bikle D, Lu C. Association of Vitamin D Status and COVID-19-Related Hospitalization and Mortality. *J Gen Intern Med.* **2022**; 37(4):853–61. DOI: 10.1007/s11606-021-07170-0