

Vitamina D en la época del COVID-19

Beatriz Oliveri

*Investigadora Independiente CONICET (INIGEM)
Mautalen-Salud e Investigación*

INTRODUCCIÓN

La vitamina D (VD) es fundamental para la salud ósea en todas las etapas de la vida desde el desarrollo fetal hasta la tercera edad. También participa en la regulación de numerosos tejidos y órganos (acciones extraesqueléticas o no clásicas). La fuente natural de VD en el ser humano es su síntesis en la piel por exposición a la radiación ultravioleta (UV) del sol, ya que muy pocos alimentos la contienen, o puede indicarse por suplementación.

La VD sintetizada en la piel, ingerida por los alimentos o por suplementos es hidroxilada en el hígado a 25 hidroxivitamina D (25OHD) que representa el estado nutricional de la VD. Posteriormente en el riñón es hidroxilada por la 1α hidroxilasa (CYP27B1) a 1,25 dihidroxivitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) o calcitriol, hormona activa que interviene en la homeostasis del calcio. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ejerce su función biológica principalmente por el estímulo o inhibición de la transcripción génica a través de su unión al receptor de VD nuclear (VDR). La 25OHD circulante puede ser sustrato en numerosas células que poseen VDR y CYP27B1 para sintetizar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, bajo regulación parácrina y autócrina y ejercer las acciones extraesqueléticas o no clásicas de la VD.

Existe controversia en la clasificación de los niveles de 25OHD. El Instituto de la Salud de EEUU estableció como deficiencia a los niveles inferiores a 20ng/ml, principalmente para sus acciones relacionadas con el metabolismo mineral y óseo mientras que otras sociedades científicas y expertos, consideran deseables a los niveles mayores de 30ng/ml. Incluso se sugieren como óptimos niveles >40-50 ng/ml

para las acciones no clásicas de la VD.

La hipovitaminosis D se ha asociado a mayor prevalencia de enfermedades infecciosas (tuberculosis, enfermedades respiratorias, enfermedades virales), cardiovasculares, autoinmunes (como artritis reumatoidea, esclerosis múltiple), algunos cánceres, diabetes, e incluso a aumento de la mortalidad.

El riesgo de deficiencia de vitamina D aumenta cuando hay poca o nula exposición a la radiación UV; altas latitudes, climas rigurosos, en las estaciones de otoño e invierno, por razones sociales o religiosas, en las ciudades con contaminación ambiental y elevada edificación, y por supuesto por falta de exposición a la luz solar/aire libre por estar recluidos en los hogares.

Además, un grupo de riesgo especial son los adultos mayores, cuya capacidad de síntesis de VD es 60-70% menor que una persona joven. En la Argentina los sujetos mayores de 65 años, ambulatorios de ambos sexos que no recibían VD, presentaron deficiencia de VD del 52 %, 64% y 87% en el norte, centro o sur del país respectivamente. Siendo los porcentajes aún mayores en la población institucionalizada en geriátricos.

VITAMINA D Y ENFERMEDADES RESPIRATORIAS: posibles implicancias en la pandemia del COVID-19

Las pandemias de influenza se relacionan con el surgimiento de virus modificados que presentan alta morbilidad, propagación más rápida y con gran impacto clínico y económico.

La pandemia actual de COVID-19, comenzó a fines del 2019 en Wuhan, Hubei, China.

La infección por COVID-19 se asocia a mayor nú-

mero de complicaciones, internación y mortalidad principalmente en pacientes añosos, sujetos con enfermedades previas cardiorrespiratorias, hipertensos y diabéticos. Es interesante destacar que estas patologías de riesgo presentan mayor prevalencia en sujetos con deficiencia de VD.

Actualmente se han diseñado varios protocolos de investigación, algunos de ellos en curso, de posibles tratamientos para el COVID-19. Estos incluyen antivirales (remdesivir, lopinavir, oseltamivir, etc.), agentes inmunológicos como interferón, antiinflamatorios como colchicina, hidroxiclороquina, anticuerpos monoclonales como el tocilizumab para frenar la “tormenta de citoquinas”, etc. También se encuentran en desarrollo las vacunas en diferentes centros de investigación, aunque se estima un lapso entre 6 a 12 meses antes que puedan utilizarse. Por lo tanto, ha surgido el interés de analizar que otras medicaciones disponibles podrían implementarse para disminuir su riesgo. Una de ellas es la suplementación con VD para alcanzar los niveles óptimos propuestos para las acciones extraesqueléticas. Esto se basa en sus propiedades antivirales, anti-

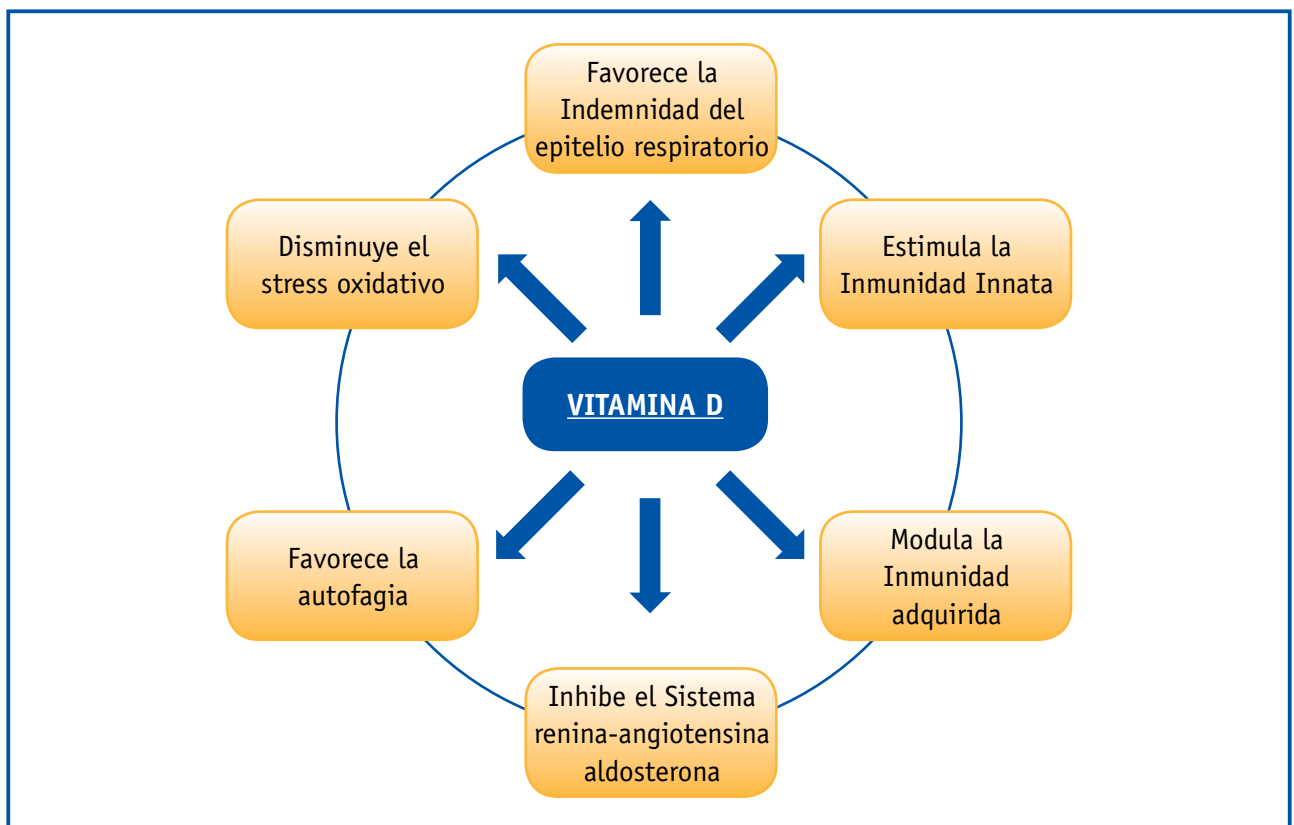
inflamatorias y de protección pulmonar. Y también en la investigación de mecanismos de acción de la VD que podrían ayudar para frenar el COVID-19 específicamente.

Niveles adecuados de VD se han asociado con disminución de la incidencia y severidad de varios virus como herpes zoster, hepatitis, Epstein Barr, Ebola, HIV y dengue.

Se ha demostrado que la deficiencia de VD es un factor independiente asociado al aumento del riesgo de enfermedades virales respiratorias agudas en la mayoría de los estudios observacionales. Los niveles de 25OHD mayores de 38ng/ml en adultos se asociaron con una disminución significativa del riesgo de desarrollar infecciones respiratorias agudas en otoño e invierno comparado con aquellos con niveles menores a 38ng/ml.

MECANISMOS DE LA VD IMPLICADOS EN LA DEFENSA DEL ORGANISMO CONTRA LAS INFECCIONES (Figura 1)

1- Favorece la indemnidad del epitelio respiratorio. Mantiene las uniones estrechas, gap y de adhe-



• Figuras 1: Mecanismos de la vitamina D para la defensa de infecciones virales.

rencia. Esta propiedad es fundamental, ya que la acción destructiva de la integridad de las uniones en los epitelios, participa en la progresión de la infección viral y sobreinfección por otros microorganismos, mecanismo fundamental para el progreso a una neumonía.

2-Estimula la inmunidad innata.

La VD induce la síntesis de péptidos antimicrobiales como catelicidina (LL-37) y defensinas (B defensina 2) en las células del epitelio respiratorio, macrófagos, neutrófilos y otras células del sistema inmune que participan en la destrucción de los agentes infecciosos, altera sus cápsidas, bloquea la invasión viral a las células, previenen la muerte celular del epitelio respiratorio y puede neutralizar la actividad de endotoxinas.

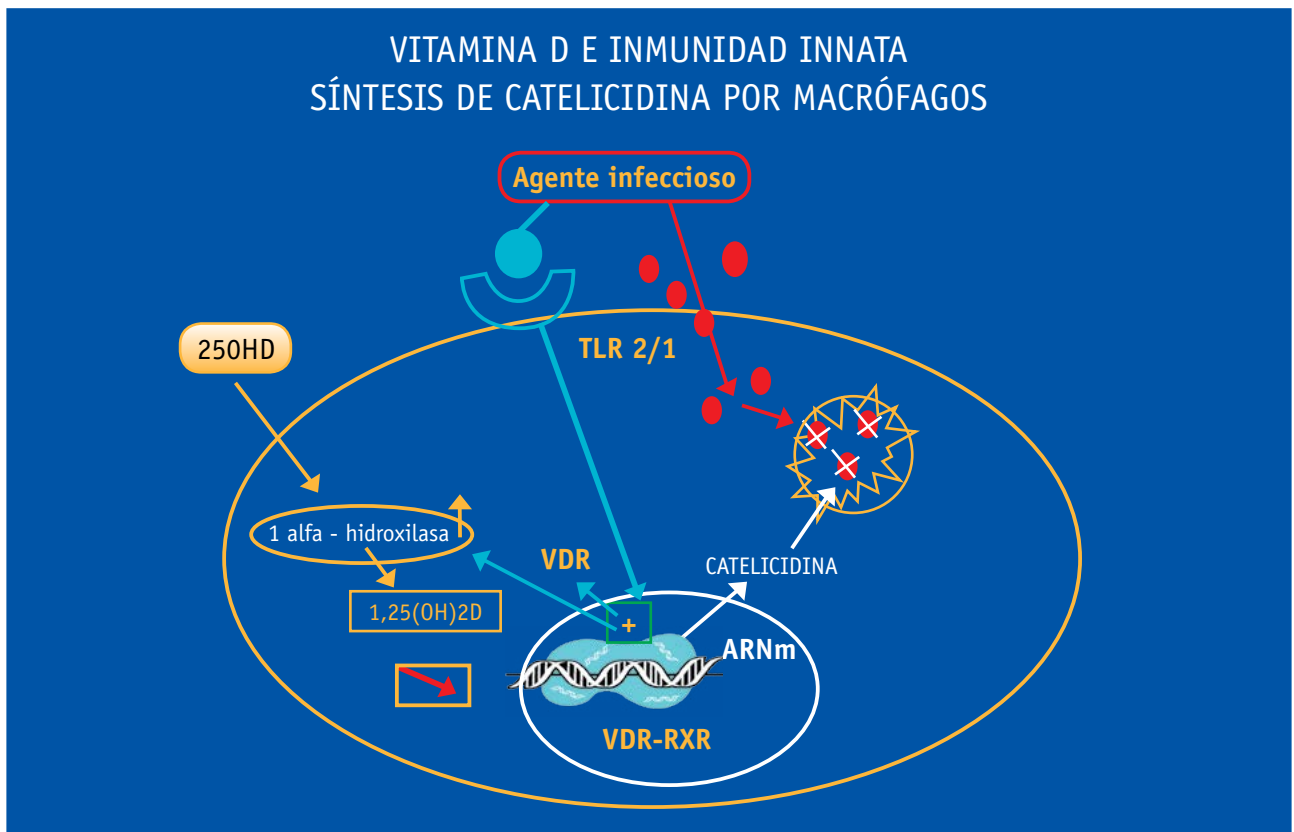
En presencia de niveles adecuados de 25OHD, el reconocimiento y estímulo de los receptores Toll-li-

ke receptors (TLR) por los virus respiratorios, utilizando una intrincada comunicación (cross-talk) de varios caminos de señales, estimula la síntesis del VDR y 1,25(OH)₂D, la que induce la síntesis de catelicidina para desencadenar una respuesta contra estos agentes patógenos. (Figura 2)

La VD induce la diferenciación de monocitos a macrófagos y mejora la capacidad fagocítica y quimio-táctica de los mismos.

3- Modula la actividad de la inmunidad adaptativa.

Actúa como intermediaria entre la inmunidad innata y adaptativa a través de su influencia sobre la presentación de antígenos. En la inmunidad adaptativa la 1,25(OH)₂D tiene efecto sobre diferentes poblaciones de linfocitos T: T helper 1 (Th1), T helper 2 (Th2), células regulatorias T (TREG), de forma directa y/o indirecta, reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias y favoreciendo



- Figuras 2: Esquema del mecanismo de producción de catelecidina en macrófago.

En presencia de niveles adecuados de 25OHD, el reconocimiento y estímulo de los receptores Toll-like receptors 2/1 (TLR2/1) por los virus respiratorios, estimula la síntesis del VDR y 1,25(OH)₂D, la que induce la síntesis de catelecidina para desencadenar una respuesta contra estos agentes patógenos.

Descripto primariamente para la *Mycobacteria Tuberculosa* (Liu et al. Science 2006)

la expresión de citoquinas antiinflamatorias, lo cual lleva a disminuir los procesos inflamatorios y el riesgo de la “tormenta de citoquinas”, que contribuyen al empeoramiento y complicaciones de las infecciones virales respiratorias.

4- Favorece la homeostasis de la oxidación y reducción celular (redox).

La VD tiene un rol importante en esta homeostasis manteniendo la función mitocondrial normal e inhibiendo las vías de stress oxidativo modulando la producción ROS e iNOS, lo que favorecería la respuesta antiviral.

5-Promueve el mecanismo de autofagia.

La autofagia remueve proteínas y organelas dañadas y es un mecanismo importante en la defensa contra las infecciones virales. Se ha demostrado que 1,25(OH)2D puede inducir autofagia en monocitos. El COVID-19 bloquea la autofagia al inducir la síntesis de la proteína Skp2, favoreciendo su acelerada replicación e infectividad. Estudios experimentales mostraron que la VD puede inhibir a la proteína Skp2, lo que permitiría recuperar el mecanismo de autofagia reduciendo la replicación viral y por tanto, la carga viral y sus potentes efectos inflamatorios.

6-Participa en la regulación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS).

La VD disminuye la actividad del RAAS y por lo tanto disminuyen los niveles de angiotensina II y aumentan los de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2), la que tiene efecto protector a nivel pulmonar.

El COVID-19 se une a los receptores ECA 2 de la célula pulmonar, se internaliza e induce disminución de los niveles intracelulares de ECA 2, con el consiguiente aumento de angiotensina II y activación del RAAS localmente. La activación local del RAAS agravaría el daño pulmonar por inflamación.

La inducción de ECA 2 por la VD podría ser efectiva para disminuir las lesiones pulmonares severas desatadas por la inflamación por el COVID-19.

Otro punto es que la VD inhibe el gen de la renina, con lo cual beneficiaría a la población hipertensa de riesgo.

SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

La indicación de suplementación con vitamina D como terapia coadyuvante y/o preventiva en la actual pandemia del COVID-19 se basa en:

1- Todas las acciones de la VD son beneficiosas para combatir las infecciones virales resumidas en la Figura 1.

2- Se han iniciado investigaciones relacionadas con los mecanismos íntimos de dicha respuesta inmune que podrían interferir con los que utiliza el COVID-19 para la replicación viral.

3- La asociación de hipovitaminosis D con mayor prevalencia de las enfermedades que son de riesgo para COVID-19: diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares.

4- La alta incidencia de deficiencia de VD en el grupo de riesgo de adultos mayores.

Los protocolos de suplementación con VD para la prevención de enfermedades respiratorias han demostrado resultados heterogéneos. Esta discordancia, podría deberse a varios factores: enrolamiento de sujetos con niveles altos de VD, utilización de dosis bajas y falta de medición de niveles de 25OHD basales.

Sin embargo, un metaanálisis reciente de 25 protocolos de suplementación de VD comparados con placebo con 10.993 sujetos (0-95 años) de 15 países, concluyó que la suplementación con VD puede prevenir enfermedades respiratorias agudas e identificaron que el beneficio mayor en individuos que tenían deficiencia de VD, era utilizando VD3 diaria o semanal.

En un estudio de pacientes vulnerables con alta frecuencia de infecciones respiratorias, se observó en los que recibieron VD (comparados con placebo) un aumento significativo del periodo libre de infecciones respiratorias, y disminución del número de las mismas. También se ha documentado que la suplementación con VD puede disminuir las infecciones asociadas con hospitalización.

Los esquemas terapéuticos deben adecuarse a cada paciente y debe ser el médico quien los indique y controle. Idealmente, antes de comenzar, es importante medir los niveles de 25OHD y mínimamente algunas de los marcadores del metabolismo óseo y mineral (calcemia, fosfatemia, fosfatasa alcalina ósea, índice calciuria/ creatininuria). También es

importante controlarlos a los 3-4 meses de comenzar la suplementación.

En las Guías de FASEM 2013 se han publicado los esquemas de suplementación de VD, con el objetivo obtener niveles óptimos de 25OHD ≥ 30 ng/ml.

Si el sujeto tiene deficiencia de VD (niveles 25OHD < 20 ng/ml) se sugiere comenzar con una etapa de carga de 2-3 meses y luego dosis de mantenimiento. (Figura 3)

Para mantener un nivel sérico de 25OHD superior a 30 ng/ml se puede administrar una dosis diaria (800-2.000 UI) o 100.000 UI cada 1-3 meses dependiendo de lo que indiquen los análisis durante el seguimiento (1/3 de los pacientes logran el objetivo con la dosis mensual, 1/3 con la dosis bimestral, y 1/3 con la dosis trimestral). Algunos expertos consideran que 4.000 UI diarias es una dosis de mantenimiento aceptable.

Dos trabajos se han publicado el último mes proponiendo ciertas líneas para la suplementación con VD en esta pandemia.

Grant y col. establecen como meta de la suplementación de VD alcanzar niveles de 25OHD entre 40-60 ng/ml. Para ello sugieren dosis diarias de VD de 2.000-5.000 UI/día y en pacientes con deficiencia de VD: una dosis de carga quincenal o semanal, totalizando 100.000-200.000 UI/ en 8 semanas (equivalente a 1.800-3.600/día) e incluso 10.000

UI/día por un mes de carga y luego 5.000/día de mantenimiento; basados en los esquemas de diferentes trabajos.

En la otra revisión Wimalawansa sugiere alcanzar niveles de 25OHD > 30 ng/ml, preferentemente > 40 ng/ml y agrega la necesidad de que la VD sea acompañada de niveles adecuados de otros nutrientes como zinc, selenio y antioxidantes.

Considerando la imposibilidad de diagnosticar el COVID-19 durante el periodo de incubación propone, en aquellos sujetos que han tenido contacto con enfermos o que tienen algunos síntomas como fiebre, utilizar una dosis de carga de 200.000-300.000 UI acompañada de los micronutrientes nombrados para reforzar el sistema inmunológico. A la semana puede repetirse dicha dosis para llenar los depósitos.

Se hipotetiza que con dicho plan se alcanzarían niveles adecuados de 25OHD y mejoraría el sistema inmunológico dentro de los 3-5 días de la administración. Si la persona experimenta la enfermedad se piensa que tendría una forma más leve con menos complicaciones y una recuperación más rápida. Se podría utilizar como medida preventiva en toda la población en riesgo una dosis de carga en las ciudades antes que comiencen los casos o lo más temprano posible para reducir el riesgo y severidad del COVID-19. El personal que trabaja en el área de

Esquema de suplementación con vitamina D

Dosis de carga

100.000 UI/15-30 días x 2 meses

2.000-5.000 UI/día x 3 meses

50.000 UI/semana

Dosis de mantenimiento

800-2.000 UI/día

100.000 UI/cada 1 a 3 meses

• Figuras 3: Esquema de suplementación con VD en pacientes con niveles de 25OHD inferiores a 20 ng/ml.

salud y los pacientes deberían recibir la suplementación como una medida para prevenir la infección y su propagación.

CONCLUSIONES

La VD posee propiedades antivirales, antiinflamatorias y de protección pulmonar.

La hipovitaminosis D se asocia con mayor prevalencia de las enfermedades que son de riesgo para COVID-19: diabetes, hipertensión, enfermedades

cardio-vasculares; y presenta alta incidencia en el grupo de riesgo de adultos mayores.

Actualmente se encuentran en curso diferentes protocolos de investigación de medicaciones y vacunas para el COVID-19.

Mientras tanto, la administración de VD, en dosis indicadas por el médico para alcanzar niveles de 25OHD mayores a 40-50ng/ml podrían ser una medida coadyuvante y/o preventiva en la pandemia del COVID.

BIBLIOGRAFIA

- Bergman P, Norlin AC, Hansen S et al. Vitamin D supplementation improves well-being in patients with frequent respiratory tract infections: A post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Research Notes*. 2015,8:498.
- Bikle DD, Adams JS, Christakos S. Vitamin D: production, metabolism, action, and clinical requirements. Chapter 30 in *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Ninth Edition. Edited by John P. Bilezikian. © 2019 American Society for Bone and Mineral Research. Published 2019 by John Wiley & Sons, Inc.
- Grant WB, Lahore H, Mc Donnell SL et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020,12:988.
- Hansen, M.; Nordbrandt, S.; Jäättelä, M. Autophagy as a basis for the health-promoting effects of vitamin D. *Trends Mol. Med*. 2010,16,295–302
- Hewison, M. Vitamin D and Innate and Adaptive Immunity. *Vitam. Horm*. 2011,86,23–62
- Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: Individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2019,23:1-44
- Mastaglia S, Watson DZ, Oliveri B. Controversia sobre los niveles de vitamina D para la salud ósea propuestos por el Instituto de Medicina de Estados Unidos y la Comunidad Médica Internacional. *Actualizaciones en Osteología*. 2013,9:207-216,
- Oliveri B, Plantalech B, Bagur A et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr*. 2004,58:337-342
- Oliveri B. Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D. Importancia de la suplementación con vitamina D para la salud músculo-esquelética y general. *Osteoporosis y Enfermedades Oseas*. 2016,15:8-10
- Oliveri B. Lo que hay que saber sobre la Vitamina D. *Osteoporosis y Enfermedades Oseas*. 2018,17:9-12
- Sánchez A, Oliveri B, Mansur J.L., Fradinger E. Guía Práctica de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Hipovitaminosis D. *Rev Arg Endocrinol Metab*. 2013,50:140-156
- 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, *Molecular Nutrition & Food Research* 2011,55,96–108,
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michelet T et al. Renin-angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in patients with COVID -19. Published online 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMs2005760
- Wang H, Chen W, Li D et al. Vitamin D and Chronic Diseases *Aging and Diseases* 2017,8:346-353
- Wimalawansa S. Global epidemic of coronavirus COVID -19: what can we do to minimize risks. *JBPS* 2020,7:432-438