



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica



CONCEPTOS CENTRALES

Vitamina D y **COVID-19**

Comentario Crítico

Dr. José Luis Mansur



TECNOFARMA

Múltiples estrategias terapéuticas para la COVID-19



Los diferentes tratamientos para la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés) que produce la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y que se han implementado en los últimos meses, comprenden fármacos antirretrovirales, corticoides e inmunomoduladores, entre otros. Algunos de estos se basaron en datos científicos, mientras que otros fueron empíricos. Estos últimos se explican por la urgencia de los acontecimientos y por la falta de pruebas clínicas y farmacológicas para el tratamiento de esta infección.

Acciones pleiotrópicas de la vitamina D, una ventaja más



La vitamina D tiene efectos genómicos y no genómicos que derivan de la interacción hormona-receptor a nivel citoplasmático. Esta unión conforma un complejo factor de transcripción que, al traslocarse al núcleo de la célula, modula múltiples genes implicados en el metabolismo fosfocálcico. También se han descrito acciones pleiotrópicas de la vitamina D, como inhibición de la proliferación de células cancerosas, efectos sobre la secreción hormonal e inhibición de la proliferación de linfocitos T y modulación de ciertas citoquinas. Se ha demostrado que la vitamina D y sus metabolitos participan en la regulación de respuestas inmunitarias innatas y adaptativas.

Interacción sistema renina-angiotensina-aldosterona y vitamina D



Al parecer, la vitamina D tiene un papel primario en la defensa celular y tisular por medio de mecanismos inmunológicos y la regulación de procesos inflamatorios. La vitamina D modula las vías de señalización del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que no solo interviene en la regulación del medio interno y la hemodinamia en organismos superiores, sino que también funciona como un complejo sistema proinflamatorio. No resulta casual, entonces, que la mayoría de las células de los mamíferos expresan tanto receptores de vitamina D (RVD) como enzimas del SRAA.

Funciones antiinfecciosas e inmunomoduladoras de la vitamina D



Los mecanismos por los cuales la vitamina D puede disminuir el riesgo de infecciones comprenden efectos sobre la integridad de una barrera física, así como sobre la inmunidad innata celular y la adaptativa. Con respecto al sistema inmunitario, las células que intervienen en la defensa, como monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos T y B, expresan RVD y enzimas para la síntesis de vitamina D. El estímulo que ejerce la vitamina D sobre la inmunidad innata celular comprende la inducción de péptidos antimicrobianos, como la catelicidina y la beta-2-defensina. La primera altera las membranas y actúa sobre bacterias, virus y hongos, y contribuye con la disminución de la denominada "tormenta de citoquinas" que ocurre en infecciones virales graves como las descritas para la COVID-19.

Importante acción de la vitamina D sobre la inmunidad adaptativa



La acción de la vitamina D sobre la inmunidad adaptativa se lleva a cabo mediante la inhibición de las respuestas mediadas por linfocitos T colaboradores 1 (Th, *helpers*), con la reducción de la síntesis de citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina 2 (IL-2) y el interferón gamma (IFN-gamma). También estimula la síntesis de citoquinas antiinflamatorias por los linfocitos Th2, colaborando con la inhibición de Th1 y la inducción de linfocitos T reguladores.

Consecuencias de la deficiencia de vitamina D



Múltiples estudios señalan que las personas que padecen enfermedades crónicas suelen tener menores niveles de vitamina D, en comparación con las personas sanas. Se ha discutido si el déficit es causa o consecuencia de estas afecciones. Asimismo, se ha publicado la relación inversa entre el estado de vitamina D y diversas infecciones virales, como dengue, hepatitis, herpes virus, influenza, virus sincicial respiratorio, rotavirus, infecciones respiratorias altas, infecciones entéricas y urinarias, neumonía, otitis media, vaginitis, sepsis y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Papel de la vitamina D en el tratamiento de la COVID-19



Los bajos niveles de vitamina D podrían favorecer la secreción de IFN-gamma, responsable del daño en la fase tardía de la infección por SARS-CoV-2. Parece ser que la vitamina D interfiere de manera transitoria con las vías de señalización intercelular viral, lo que provoca un efecto modulador en la transcripción del gen viral. La vitamina D estimula la síntesis de IL-10, inhibe la activación de células dendríticas y estimula la expresión de catelicidina y otras moléculas antiinfecciosas. El estudio TILDA señala que el aporte suplementario adecuado con vitamina D en personas de mayor edad, podría ser beneficioso, ya que inhibe a la proteína Skp2, que desempeña un papel central en el mecanismo de replicación del SARS-CoV-2. Asimismo, la administración de vitamina D atenúa la actividad del SRAA y bloquearía la cascada inflamatoria. La vitamina D reduce la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y aumenta la actividad de ECA2, con un efecto protector a nivel pulmonar.

Un estudio observacional mostró que niveles de 38 ng/ml de vitamina D resultan apropiados para reducir el riesgo de infecciones respiratorias virales. **Algunos autores sugieren mantener un nivel de vitamina D de, por lo menos, 30 ng/ml o, incluso, en un intervalo entre 40 y 60 ng/ml para reducir los procesos infecciosos.** Una posible dosis para obtener rápidos incrementos en los niveles plasmáticos de vitamina D podría oscilar entre 5000 y 10 000 UI/día o bien 50 000 a 100 000 UI/semana.

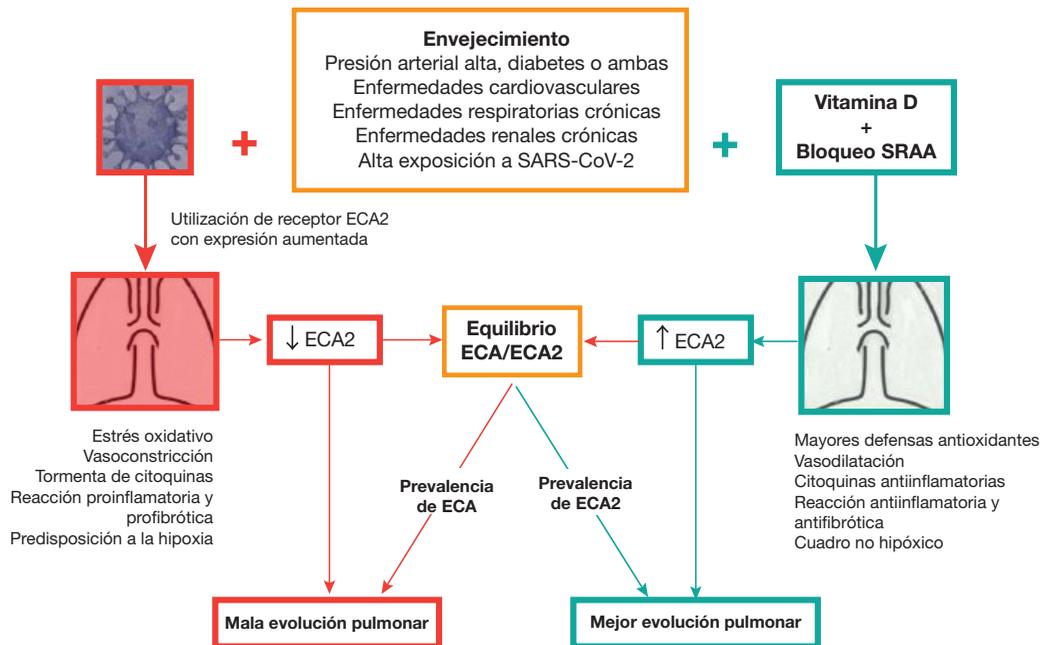


Figura 1. El esquema resume de manera simple las principales vías implicadas en la evolución clínica a nivel pulmonar de pacientes COVID-19 positivos, su correlato con los receptores ECA/ECA2, y la forma en que su desacople condicionaría una mala evolución a nivel pulmonar. Por otro lado, se esquematizan tanto el bloqueo del SRAA como la implementación de vitamina D, destacando el impacto potencial de la vitamina D en el restablecimiento de las vías de señalización y la posible mejor evolución clínica pulmonar del paciente COVID-19 positivo. ECA, enzima convertidora de angiotensina; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona. Adaptado de Mansur J et al. El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisorio para prevenir o tratar la infección por COVID-19. Clin Investig Arterioscler, May 2020.

Tabla 1. Niveles séricos de vitamina D.

Niveles séricos de 25(OH) D ^{1,2}	
Deficiencia de vitamina D	< 20 ng/ml
Insuficiencia de vitamina D	Entre 20 y 30 ng/ml
Niveles óptimos de vitamina D	> 30 ng/ml
Niveles tóxicos de vitamina D	> 150 ng/ml

La vitamina D3 es la forma más efectiva de vitamina D para elevar los niveles séricos de 25(OH)D.³

Referencias bibliográficas: 1. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 357:266-281, 2007. 2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96:1911-1930, 2011. 3. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. Am J Clin Nutr 68:854-885, 1998.

Comentario crítico

Vitamina D: ventajas de una vitamina pleiotrópica

Dr. José Luis Mansur

Médico especialista en endocrinología y osteología, Centro de Endocrinología y Osteoporosis, La Plata, Argentina; Presidente de la Sociedad Argentina de Osteoporosis

Cuando, además de encontrar una asociación entre dos variables (en este caso déficit de vitamina D e infección por COVID-19), se encuentran explicaciones para justificarla, resulta mucho más interesante. En este caso, dos son los mecanismos: 1) el estímulo a la inmunidad y las uniones entre las células; 2) el sistema renina-angiotensina-aldosterona, donde el virus se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), con lo que disminuye ese paso benéfico y conlleva a vasodilatación; la vitamina D tiene efecto opuesto, por su estimulación sobre la ECA2. Las enzimas ECA y ECA2 son otro ejemplo de acciones opuestas a las que recurre el organismo para una homeostasis adecuada según las necesidades (si se necesita elevar la presión se estimula la ECA, mientras que para disminuirla aumenta la ECA2).

También es interesante que un mismo mecanismo (mejorar la inmunidad y las uniones intercelulares) es la explicación para el efecto benéfico en otros órganos y afecciones, por ejemplo en la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), en las que también existe asociación, y comienza a ponerse de manifiesto este beneficio en estudios de aporte suplementario frente a placebo. En estas afecciones, también la mejora de la microbiota, puesta en evidencia con el aporte de vitamina D, juega un papel en la prevención de complicaciones.

Si bien no se indica suplementar con vitamina D a la población sana, en medio de la pandemia actual por COVID-19, y ante la evidencia creciente de informes de distintos lugares del mundo acerca de que los individuos con deficiencia de esta vitamina tienen mayor ingreso a unidades de cuidados intensivos (UCI) y mayor mortalidad, se justifica cambiar esta premisa. Sin duda, los sujetos mayores de 60 años, así como los diabéticos, los hipertensos y los obesos de cualquier edad, deben suplementarse para disminuir quizás la probabilidad de infección

y, sin duda, la posibilidad de que la enfermedad sea grave. Tener una determinación de vitamina D previa es importante, pero no imprescindible en este momento. Se debe recordar que la principal fuente de la vitamina D, la exposición al sol, no asegura un valor elevado en invierno. Algunos médicos no recomiendan confiar en la radiación solar fuera del verano como medio para alcanzar un nivel de 30 ng/ml de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D). Además, este valor de corte sería el indicado para lograr la salud ósea, pero cada vez más evidencia hace pensar que para la prevención de infecciones y la mejora del sistema inmunitario, se requiere, al menos, un valor de 40 ng/ml.

También se evidencia que distintas posologías (diaria, semanal o mensual) permiten alcanzar niveles adecuados.

Estamos ante un momento de transformación importante en la historia de la vitamina D. En una primera etapa, a partir del año 1800, se supo que se mejoraba el raquitismo con la radiación solar, o con el uso de aceite de hígado de bacalao, que la proveían. Una segunda etapa desde 1990, puso en evidencia el requerimiento de dosis mayores para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Es posible que estemos comenzando una tercera etapa en la que se compruebe que la vitamina D es la hormona que mejora el sistema inmunitario a dosis superiores a las utilizadas hasta ahora para la osteoporosis. Las asociaciones descritas ahora entre déficit de vitamina D y muchas enfermedades, a las que llamamos "no clásicas", abren un horizonte de esperanza de que quizás estudios de aporte suplementario (realizados en los sujetos con déficit y no en individuos con valores normales) demuestren un efecto benéfico en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis atópica, vitiligo, psoriasis, preeclampsia, bronquiolitis, autismo, enfermedades reumatológicas y autoinmunes, así como cáncer de mama y de colon, entre otras afecciones.



El contenido de **Conceptos Centrales** es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Colección Conceptos Centrales Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.