



RELACIÓN ENTRE LA VITAMINA D3 Y LA MORTALIDAD POR COVID-19: ACTUALIZACIÓN

(Relation between vitamin D3 and COVID-19 mortality: actualization)

Ivan Enrique Naranjo Logroño¹, <https://orcid.org/0000-0002-4292-6499>, inaranjo@esPOCH.edu.ec
Cristhian Alexander Oñate Rosero¹, <https://orcid.org/0000-0002-8486-4011>, cristhian.onate@esPOCH.edu.ec
Lesley Abigail Porras Sabando¹, <https://orcid.org/0000-0002-6548-4451>, lesley.porras@esPOCH.edu.ec

(1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Chimborazo, Ecuador; código postal EC060155, www.esPOCH.edu.ec.

*Correspondencia: Carera de Medicina, Facultad de Salud Pública ESPOCH, Panamericana Sur km ½ ECU 60155, Riobamba, Chimborazo, Ecuador; correo electrónico: inaranjo@esPOCH.edu.ec

Recibido: 26-11-2021 . Aceptado: 11-01-2022

RESUMEN

Introducción: El mundo enfrenta una emergencia de salud pública por el SARS-CoV-2 el cual se ha propagado a niveles insólitos por sus características de virulencia. Por lo que, la morbimortalidad asociada está en dependencia de la respuesta inmunitaria que tenga el paciente. La vitamina D3 está directamente relacionada con la respuesta de inmunomodulación, al actuar como factor de protección en frente del riesgo y agravamiento por SARS-CoV-2; pues se ha evidenciado la relación entre la deficiencia de vitamina D3 y el Síndrome de dificultad respiratorio agudo y los episodios trombóticos. **Objetivo:** Realizar una revisión en la literatura sobre la relación entre la gravedad de la COVID-19 y la deficiencia de vitamina D3 con la mortalidad derivada por esta enfermedad. **Metodología:** Se realiza una revisión bibliográfica no sistemática en fuentes de base de datos con evidencia actual y disponible en PubMed, Cochrane, Science-Direct, Elsevier, Wolters Kluwer, The Lancet, entre otras. **Resultados:** Se incluyen 40 artículos en idioma español e inglés de los últimos cuatro años que cumplen con los criterios de inclusión definidos y que son requerimientos de interés para el cumplimiento del objetivo del estudio. **Discusión:** La vitamina D3 juega un rol importante en la respuesta inmunológica aumentando la capacidad de defensa del individuo frente a patógenos a través de la modulación de la respuesta inflamatoria, por lo que su suplementación podría ser de gran beneficio frente al SARS-CoV-2. **Conclusiones:** Las acciones antiinflamatorias del colecálciferol disminuyen la cascada de citoquinas que son liberadas, lo cual puede mejorar significativamente la sintomatología de las personas infectadas con COVID-19. No obstante, aún se necesita más investigaciones para corroborar sus efectos beneficiosos.

Palabras clave: sars-cov-2, COVID-19, vitamina D, coronavirus, infección viral

ABSTRACT

Introduction: The world faces a public health emergency due to SARS-CoV-2, which has spread to unusual levels due to its virulence characteristics. Therefore, the associated morbidity and mortality depends on the immune response of the patient. Vitamin D3 is directly related to the immunomodulatory response, acting as a protective factor against risk and aggravation by SARS-CoV-2; since the relationship between vitamin D3 deficiency and acute respiratory distress syndrome and thrombotic episodes has been evidenced. **Objective:** To carry out a literature review on the relationship between the severity of COVID-19 and vitamin D3 deficiency with mortality derived from this disease. **Methodology:** A non-systematic bibliographic review is carried out in database sources with current evidence available in PubMed, Cochrane, Science-Direct, Elsevier, Wolters Kluwer, The Lancet, among others. **Results:** 40 articles in Spanish and English from the last four years are included that meet the defined inclusion criteria and that are requirements of interest for the fulfillment of the objective of the study. **Discussion:** Vitamin D3 plays an important role in the immune response, increasing the defense capacity of the individual against pathogens through the modulation of the inflammatory response, so its supplementation could be of great benefit against SARS-CoV-2. **Conclusions:** The anti-inflammatory actions of cholecalciferol decrease the cascade of cytokines that are released, which can significantly improve the symptoms of people infected with COVID-19. However, more research is still needed to corroborate its beneficial effects.

Keywords: sars-cov-2, COVID-19, vitamin d, coronavirus, viral infection

1. Introducción

En diciembre del año 2019 se iniciaron casos de neumonía atípica originados en la ciudad de Wuhan (China), que luego progresaron a una emergencia de salud pública de relevancia internacional debido a que la enfermedad se propagó a niveles insólitos por sus características de virulencia llegando a extenderse aproximadamente en alrededor de 200 países en el mundo; en tal virtud, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo nombró al inicio como síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 o SARS-CoV-2. (1, 2)

La patogenia del COVID-19 se encuentra determinada por la capacidad de propagación del virus mediante gotículas respiratorias. Se conoce que la infección por SARS-CoV-2 puede ocasionar alrededor de cinco resultados diferentes: entre el 1-2% infección asintomática; en 80.9% casos leves a moderados, alrededor de 13.8% casos graves; 4.7% casos críticos y una mortalidad general de 2.3%. (3) Aunque al inicio, la clínica sea leve e incluso asintomática, a medida que progresa la infección por la producción aumentada de citoquinas proinflamatorias y proteína C reactiva que dañan gravemente a los alveolos al llenarlos de infiltrados a predominio de linfocitos, que a su vez disminuyen la hiperactividad y la capacidad inmunitaria de las células T CD4 y CD8. Estas células juegan un rol crítico debido a que las células T CD4, activan a las células B que promueven la producción de anticuerpo específico del virus, mientras que la T CD8 pueden atacar y matar a las células infectadas por el virus. Sin embargo, al ocurrir una linfopenia, aumenta la probabilidad de que la enfermedad se agrave por Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) u ocurra la mortalidad por el SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda). (4,5)

La vitamina D3 está directamente relacionada con la respuesta inmunomoduladora al aumentar las defensas de la mucosa frente a patógenos y disminuir la inflamación excesiva. Daneshkah y colaboradores (6,7) estudiaron la correlación entre la Vitamina D3 y los niveles de PCR en 9212 pacientes y obtuvieron una asociación inversamente proporcional, especialmente en casos graves de pacientes con COVID-19. En pacientes con la infección y en la

que coexiste comorbilidad como la obesidad y la diabetes, con niveles de vitamina D3 insuficiente, se asociaron con un aumento de citosinas inflamatorias como IL6, TNF-alfa que incrementan particularmente la letalidad. (8) Se ha evidenciado que la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de influenza, a través de diversos mecanismos. (9)

Con la presente revisión bibliográfica no sistemática tipo narrativa, se pretende describir la relación entre la Vitamina D3 y la mortalidad por COVID – 19, con la finalidad de disponer de conocimiento actualizado en cuanto a la suplementación de la Vitamina D3 en pacientes sanos y con infección por SARS-Cov-2

2. Metodología

Para el presente trabajo se efectuó una revisión bibliográfica no sistemática en diferentes fuentes de evidencia actual disponible de alto impacto y reconocimiento mundial como PubMed, Cochrane, Science-Direct, Elsevier, Wolters Kluwer, The Lancet, entre otras. El método de búsqueda en las diversas bases de datos consistió en emplear palabras claves como “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “vitamina D” y “coronavirus”; además se usó conectores boléanos “and” y “or” para relacionar las palabras. La búsqueda se efectuó en artículos de idioma tanto en español como inglés. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: artículos originales, artículos de revisiones sistemáticas, metanálisis, actualizaciones epidemiológicas, estudios de casos y controles, artículos de libre acceso y cuyo periodo de publicación estuvo comprendido entre los años 2018 – 2021. Mientras que los criterios de exclusión fueron: artículos que no aporten información relevante o cuenten con nivel de evidencia bajo, que se encuentren fuera del intervalo temporal establecido y artículos cuyo idioma sea diferente al español o inglés.

3. Resultados

Se revisaron 45 artículos que guardaban correlación con la infección por COVID-19, la fisiopatología, acción de la Vitamina D3 sobre el sistema inmunitario y la infección por COVID-19; los artículos fueron revisados cuidadosamente para luego seleccionar 40 de

ellos, los cuales cumplían con los criterios de inclusión requeridos para el desarrollo del tema de investigación. Una vez identificados en la base de datos para el archivo bibliográfico creado para este fin; se procedió a descartar 5 artículos por tratarse de una opinión.

4. Discusión

Con el paso de los años se ha evidenciado el papel de los virus como principal etiología de patologías infecciosas que amenazan el bienestar de la humanidad, de modo que para el año 2018 la OMS publicó una lista de enfermedades prioritarias de estudio, entre las que se hace mención al SARS-CoV (severe acute respiratory síndrome) y el MERS (middle east respiratory síndrome), enfermedades asociadas con los coronavirus. En la actualidad, el mundo se encuentra enfrentando una pandemia originada por un nuevo virus denominado por la OMS como SARS-CoV-2, debido a la elevada homología aproximadamente del 80% con el SARS-CoV. Se conoce que el SARS-CoV tiene una tasa de letalidad del 9.5% e índice de contagiosidad $R_0 \sim 4$, el MERS-CoV cuenta con una tasa de letalidad del 35% e índice de contagiosidad de $R_0 < 1$, mientras que el SARS-CoV-2 posee una tasa de letalidad del 2% e índice de contagio de R_0 entre 2-3.5 y en consecuencia, la transmisión interhumana del nuevo coronavirus es 3-10 veces superior que los virus antecesores. (10,11). Esto explica la última actualización operativa semanal al 2 de diciembre del año 2021 de la OMS sobre la COVID-19 con un total de 714.187 nuevos casos, para un gran total de casos a nivel global de 265.092.336 con 5.256.780 muertes confirmadas y 238.839.064 pacientes recuperados (12)

1. Etiología

Existen 7 tipos de Coronavirus relacionados con Humanos (HCoV). HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1, son causantes de resfriados comunes sin repercusión sistémica grave. Pero el SARS-CoV, SARS-CoV 2 y MERS-CoV presentan alta morbilidad y mortalidad generando desde brotes epidémicos hasta pandemias. El SARS-CoV 2 tiene un periodo de incubación de 7 a 14 días, se transmite por contacto directo a través de las gotitas expulsadas en un estornudo, contacto con

superficies infectadas y llevar las manos a la cara. (13)

2. Patogenia

El SARS-CoV 2 se replica en el interior de las células humanas, particularmente en el epitelio del tracto respiratorio bajo. (14) Una "proteína S", expresada en la superficie del virus, está encargada de fijar este virus a las células del huésped por medio del receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE II).

El virus infecta diferentes células, en especial macrófagos, monocitos y células dendríticas. Esto provoca una liberación extraordinaria de citoquinas, en especial IL-6, que ocasiona ulteriormente un aumento desproporcionado de linfocitos T Helper (TH17), que añadido a diferentes alteraciones endoteliales incrementa la permeabilidad vascular, instituyendo una tormenta de citoquinas, hipotensión y disfunción pulmonar. (10,15)

Se desconoce el mecanismo por el cual, en algunos casos, el virus causa coagulación intravascular diseminada. La respuesta antiviral inadecuada producto de la linfopenia, podría explicarse por la afectación directa y destrucción de los linfocitos.

Los exudados alveolares que son producto de la infección de las células endoteliales pulmonares son factores quimiotácticos para otros leucocitos que al estar igualmente infectados o fijados a partículas virales, amplían la respuesta inflamatoria a niveles desproporcionados. Así pues, la cantidad de macrófagos secretores de citocinas liberados en el parénquima pulmonar, la lesión endotelial y la producción exudativa a nivel alveolar producen fallo pulmonar progresivo.

A la par hay infección directa en otros órganos de la economía, que sin respuesta antiviral adecuada y con una liberación desmesurada de citocinas, llevan a un círculo vicioso que se consume en la falla multiorgánica y muerte. (16,17)

3. Etapas clínicas

La clínica es proporcional a la afectación pulmonar, en la cual los alveolos reciben un daño masivo. La persona infectada atraviesa tres etapas. En una primera etapa, fruto de la replicación viral que genera daño tisular directo

se produce fiebre, tos y malestar general. En una segunda etapa la fiebre aumenta, se produce hipoxemia la cual facilita la sepsis secundaria, y surge clínica típica de neumonía bilateral. En una tercera etapa la mayoría de los pacientes se recupera, sin embargo; en un 20% de estos la infección evoluciona instaurándose el SARS, cuyo resultado es potencialmente fatal.

A pesar que en la etapa dos y tres la carga viral disminuye notablemente, se cree que la afectación final es por la respuesta inflamatoria exagerada del sistema inmune frente a los focos sépticos primarios y secundarios en la primera y segunda fase.(18,19)

4. Tratamiento

El tratamiento no está bien definido. Se propone la prevención del contagio como la mejor intervención y la vacunación de la población para poder controlar el avance de la replicación viral. Antivirales como remdesivir podrían ser beneficiosos, siempre y cuando sean administrados al inicio de la enfermedad. Corticoides y anticuerpos anticitocinas (terapia inmunomoduladora) podrían tener su mejor efecto frente a la tormenta de citocinas que se observa en etapas posteriores de la enfermedad, siendo perjudiciales si son administrados al principio por el bloqueo que ejercen para desencadenar una respuesta inmune adecuada y un aclaramiento viral eficaz. Se encuentra establecida la eficacia clínica de las heparinas de bajo peso molecular en la prevención de eventos tromboembólicos. (14, 20)

4. Vitamina D

Existen datos desde 1918 relacionados con la pandemia por AH1N1 (Influenza virus A subtipo H1N1), mejor conocida como la gripe española, cuya mortalidad en pacientes infectados se reducía mediante la exposición a la luz solar; en comparación con otros que fueron tratados al interior de las unidades de salud. La mortalidad paso de ser del 40% a tan solo el 13%. Este método ha evitado que las tasas de mortalidad asciendan y del mismo modo evitaron las infecciones entre el personal de salud, por un notable aumento de la inmunidad contra la gripe, incluso superó los resultados de las vacunas que se desarrollaban en aquel

entonces. La fototerapia tuvo una eficacia tan notable que se usó para tratar otras enfermedades como la tuberculosis, psoriasis, acné vulgar, rickettsia, depresión, ictericia y una gran cantidad de otras enfermedades. En la actualidad todavía existen estudios que avalan los beneficios de la luz solar para el tratamiento de varias patologías.(21)

Se reconoce que la exposición de la piel a los rayos ultravioleta tiene como resultado la síntesis de vitamina D en donde a nivel celular el 7-deshidrocolesterol pasa por varios procesos fisiológicos para convertirse en la 1-alfa-25-hidroxivitamina D, precursora de varias de las funciones vitales en los humanos.(22)

El estado de la vitamina D en las personas es en general deficiente según Marik y col. Estimando que existe dicha deficiencia en millones de personas a nivel mundial. La obtención de vitamina D a partir de la síntesis dérmica por exposición a radiación ultravioleta B (UVB) de la luz solar; es el proceso más eficiente capaz de llevar los niveles de vitamina D a rangos dentro de los parámetros normales. Existen ciertos factores como el envejecimiento, la residencia en sitios en donde no llega la radiación UVB, la pigmentación de la piel y el acervo cultural de ciertas poblaciones que impiden la exposición de la piel al sol, promoviendo así un aumento la deficiencia de vitamina D. La dieta sería una alternativa para obtener dichos nutrientes, pero existen pocos alimentos que poseen vitamina D. Esta deficiencia de vitamina D predispone a infecciones del tracto respiratorio. (23) Las personas con mayor riesgo de presentar deficiencia de vitamina D son aquellas que tienen enfermedades crónicas (diabetes mellitus, hipertensión) o personas de la tercera edad que viven o no en asilos.(24)

Un estudio de cohorte observacional de 1150 pacientes COVID- 19 dirigido por Cummings y colaboradores (25) encontró que el 82% tenían al menos una enfermedad crónica y 46% tenían obesidad con un IMC ≥ 30 . Entre los pacientes que fueron ingresados entre el 2 de marzo y el 1 abril del 2019, el 22% de los que se encontraban en estado crítico fallecieron y para el 28 de abril las cifras aumentaron al 39%, de los cuales el 47% eran pacientes blancos, 41% eran pacientes de raza negra o estadounidenses africanos y el 38% eran

pacientes hispanos o latinos.

5. Respuesta inmunitaria y vitamina D

La vitamina D posee un papel valioso en la respuesta inmunológica, aumentando las defensas del individuo frente a patógenos y reduciendo los niveles de la respuesta inflamatoria. Los linfocitos B y T presentadores de antígenos, cuentan con receptores de vitamina D y sus ligandos modulan la respuesta inmunológica del individuo, tanto adaptativa como innata. (23,24)

Frente a la infección por SARS-CoV-2 las células del sistema inmune innato reclutan linfocitos T mediante la presentación de antígenos, desencadenando de esta forma una cascada de citocinas. Los linfocitos T y monocitos expresan el receptor AT1 de la angiotensina 2, así pues, están bajo influencia y modulación del sistema renina-angiotensina (SRA).

Se destaca la importancia del SRA porque el coronavirus produce un efecto modulador negativo sobre la ACE2, imposibilitando la conversión de angiotensina 2 en angiotensina 1-7, teniendo esta última un efecto antiinflamatorio. Entonces, la ruta metabólica de angiotensina 2 solo puede proseguir a la unión con el receptor AT1, favoreciendo aún más la respuesta inflamatoria. (26) Diferentes estudios han asociado niveles circulantes bajos de 25-hidroxi-vitamina D a altos niveles de activación del SRA e hipertensión arterial. (24)

La supresión de los factores antiinflamatorios se encuentra asociada a una respuesta inmune "apasionada" que causan daño tisular intenso. Para mantener un control adecuado de las infecciones a largo plazo es mandatorio un equilibrio entre factores pro y antiinflamatorios. (27)

En otro orden de ideas, niveles adecuados de vitamina D son indispensables para el correcto funcionamiento de la respuesta inmune, no solo por la modulación del SRA, sino que niveles bajos de la vitamina per se, se asocian a una respuesta inflamatoria desproporcionada, asociada en algunos casos incluso a procesos autoinmunes, entre otras por hiperactividad de células Th17 con modulación positiva de la secreción de interleucina 23 y 6. Los linfocitos T y B poseen receptores de vitamina D que; al unirse a su ligando, suprimen o previenen la

secreción desmedida de citocinas (tormenta de citocinas) que lleva al SARS a ciertos pacientes con COVID19. (24) (28)

Desde otra perspectiva, la vitamina D activada (1 alfa 25-hidroxitamina D) favorece la producción de péptidos antimicrobianos como defensinas y catelicidinas, que son "antibióticos endógenos" que eliminan agentes patógenos bacterianos y virales. Además, tiene un efecto modulador negativo sobre los receptores tipo Toll, liberadores de citocinas, hiperestimulados en el estado hiperinflamatorio que promueve el COVID19. Los macrófagos activados por interferón gamma estimulan la salida de vitamina D activada, participando en un sistema de retroalimentación negativa en el caso de una infección, facilitando la biodisponibilidad de la vitamina y potenciado la supresión de la respuesta inflamatoria desproporcionada. (28)

McCullough y Amend corroboraron que una dosificación de 10 000 a 60 000 UI de vitamina D a largo plazo carece de efectos secundarios. (29) Por lo cual recomiendan la administración de vitamina D, sin problema alguno, frente a las patologías que se producen por la deficiencia de esta vitamina (tuberculosis, HTA, asma, raquitismo, psoriasis, etc.). De igual manera recomiendan la fototerapia como medida clínica para el manejo de ciertas enfermedades.

Martineau et al (30) constataron la protección evidente de la suplementación de vitamina D para prevenir infecciones del tracto respiratorio, que es aún mayor en aquellos individuos con deficiencias de la vitamina. Este resultado es contradictorio al que expone el National Heart, Lung, and Blood Institute (31), en el que no se mostró ningún efecto beneficioso de la administración de altas dosis de vitamina D (540 000 UI) respecto al placebo en un estudio doble ciego.

En una revisión sistemática realizada por Nanyang y colaboradores (32) en la que se incluyó a 361 934 participantes de 7 países, se asoció la deficiencia de vitamina D con un mayor riesgo de infección para COVID-19 (OR = 1.43; IC del 95%: 1.00–2.05). De ahí que las personas positivas para COVID-19 tuviesen niveles más bajos de vitamina D que las personas negativas para COVID-19 (DME = -0.37, IC del 95% = -0.52 a -0.21),

si bien se describe la heterogeneidad y sesgo significativos que existen para ambos criterios de valoración.

Pereira y colaboradores (33), sin embargo, no llegaron a la misma conclusión que Nanyang. En su revisión sistemática con 372 332 pacientes encontraron que la deficiencia de vitamina D no se asocia a una mayor probabilidad de infección por COVID-19 (OR = 1.35; IC 95% = 0,80-1,88). Aunque si comprobaron que los casos graves de COVID-19 presentaban un 64% más deficiencia de vitamina D en comparación con los casos leves, así como un aumento de las tasas de hospitalización y desenlace fatal (OR = 1,64; IC 95% = 1,30-2,09), evidenciando de esta manera la asociación positiva entre la deficiencia de vitamina D y la gravedad de la enfermedad.

El metaanálisis realizado por Akbar et al (34) realizado con 999 179 participantes mostró que un bajo nivel de 25-hidroxi-vitamina D en suero se asocia con una mayor tasa de infección por COVID-19 en comparación con el grupo de control (OR = 2,71), así como una mayor tasa de COVID-19 grave (OR = 1,90) y de mortalidad (OR = 3.08). El análisis de metarregresión mostró que esta asociación era afectada por el género masculino.

En contraste a estos hallazgos, la revisión sistemática de Ghasemian et al (35) no muestra una asociación significativa entre la deficiencia de vitamina D y las tasas de mortalidad en esta población, aunque si corroboran la probabilidad aproximadamente tres veces mayor de contraer la infección con el SRAS - CoV - 2 entre las personas con deficiencia de vitamina D y una probabilidad aproximadamente cinco veces mayor de desarrollar la enfermedad grave.

El metaanálisis de Szarpak y colaboradores, al igual que los ya mencionados de Nanyang, Akbar y Ghasemian, constata que los niveles bajos de vitamina D en suero se asocian de manera estadísticamente significativa con el riesgo de infección por COVID-19. En su revisión, los niveles medios de vitamina D en los pacientes con SARS-CoV-2 negativos fueron de $17,7 \pm 6,9$ ng / ml en comparación con los pacientes con SRAS-CoV-2 positivos, $14,1 \pm 8,2$ ng / mL (DM = 3,93; IC del 95%: 2,84 a 5,02; I2 = 99%; p <0,001). Así pues Szarpak y colaboradores proponen la indi-

cación de suplementación de vitamina D, especialmente en los grupos de riesgo de deficiencia. (36)

Borsche y su equipo de investigadores (37), tras una revisión sistemática de diversos estudios clínicos concluyeron que existe una fuerte evidencia de que la deficiencia de vitamina D3 es un predictor de la infección y recomiendan elevar los niveles séricos de 25-hidroxi vitamina D por encima de 50 ng / ml para prevenir o mitigar nuevos brotes debido a mutaciones de escape o disminución de la actividad de anticuerpos.

En suma, los hallazgos encontrados son divergentes, tres revisiones sistemáticas citadas afirman que existe un riesgo mayor de infección con niveles bajos de vitamina D, aunque una cuarta concluye lo contrario; esto probablemente es resultado de las limitaciones de las revisiones sistemáticas y algunos de sus autores declaran que ciertos estudios observacionales incluidos tenían una evidencia baja. Tampoco existe consenso en cuanto a la relación entre la vitamina D y la mortalidad por COVID-19, dos metanálisis citados mantienen posturas contrarias en este aspecto; esto sugiere que en la evolución natural de la enfermedad existen otros factores involucrados aparte del bajo nivel de vitamina D, que llevan a los pacientes a un desenlace fatal. Sin embargo, hay consenso y evidencia fuerte para respaldar la asociación entre los niveles de vitamina D y la gravedad de la enfermedad.

Actualmente, ocho ensayos clínicos grandes se encuentran estudiando la eficacia hipotética que podría brindar la administración de vitamina D a pacientes ambulatorios. (38) Un ensayo clínico piloto "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19" (39) observó una disminución significativa del ingreso de pacientes COVID19 a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Solo uno de los 50 pacientes (2%) que recibieron calcifediol, a dosis de 0.532 mg al ingreso y 0.266 mg a los 3-7-14-21 días, requirió ingreso en la UCI, mientras que el 50% de los que no recibieron vitamina D requirió ingreso en la UCI.

Un segundo ensayo aleatorizado "Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease" en el que se administró colecalciferol, 60 000 UI/día por una semana a pacientes con niveles < 20 ng/ml de 25-hidroxi-vitamina D con repetición del esquema si no existía aumento de la vitamina a un mínimo de 50 ng/ml, disminuyó significativamente los niveles de fibrinógeno, en comparación con el placebo, sin embargo, no tuvo efecto sobre otros marcadores (dímero D, procalcitonina y PCR). (40)

En contraposición a estos resultados, un tercer ensayo clínico "Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19" no observó efecto beneficioso alguno en la evolución de los pacientes con la administración de una única dosis oral de vitamina D3 200 000 UI. (41) Estos primeros ensayos clínicos pequeños demuestran la correlación que existe entre la suplementación de vitamina D y la evolución de la enfermedad, dando disminuciones significativas de los casos críticos que requieren cuidados intensivos, dicha suplementación no sería únicamente al ingreso, si no continuada hasta alcanzar un valor sanguíneo de referencia, que todavía sería hipotético, aunque Borsche (37) calculó en 50 ng/ml el valor necesario para prevenir y mitigar nuevos brotes del virus.

Así pues, es mayor la evidencia que apunta hacia el beneficio en la administración de vitamina D para potenciar la respuesta inmunitaria, específicamente en infecciones del tracto respiratorio, las cuales se produjeron posiblemente por una deficiencia en los niveles de vitamina D. Además, la toxicidad con vitamina D es rara, así que se debe considerar la suplementación con dosis altas (20 000-50 000 UI) incluso por años.(42) Se debe acotar que aún no se halla establecido un consenso en cuanto a la dosis, ni duración del tratamiento suplementario para obtener los efectos inmunomoduladores anhelados. Se necesitan aún ensayos aleatorios controlados para evidenciar su papel protector.(43)

5. Conclusiones

La deficiencia de vitamina D en el cuerpo

humano provoca una respuesta inflamatoria desproporcionada, asociada en algunos casos incluso a procesos autoinmunes, entre otras causas por hiperactividad de células Th17 con modulación positiva de la secreción de interleucina 23 y 6.

Asimismo esta deficiencia se encuentra relacionada a altos niveles de activación del SRA, en este sistema el SARS-CoV-2 posee un efecto modulador negativo sobre la ACE2, enzima que cataliza la conversión de angiotensina 2 en angiotensina 1-7, esta última tiene un efecto principalmente antiinflamatorio y sus niveles en suero se ven disminuidos en la COVID-19. Esto, sumado a los efectos de la angiotensina 2, hormona proinflamatoria que se acumula debido a la modulación negativa de la ACE2, intensifica el estado hiperinflamatorio que la deficiencia de la vitamina provoca per se.

Existen resultados contradictorios en cuanto a la relación entre la deficiencia de la vitamina D y el riesgo de contagio. Aunque la evidencia disponible sugiere que este riesgo sería mayor ante niveles bajos de 25-hidroxi-vitamina D.

También es importante reconocer en frente del análisis de estudios observacionales; las limitaciones que en el contexto sociodemográfico de los artículos empleados pueden ser ajenos a Latinoamérica y a sus diferencias en el comportamiento de su población, hábitos dietéticos, bajos niveles de consumo de alimentos ricos en vitamina D, como a los tiempos de exposición al sol y los niveles de vitamina D con respecto a países de la línea Ecuatorial. Además, debido a la limitada evidencia, los resultados de algunos artículos no fueron concluyentes por lo que los resultados de la investigación podrían estar sujetos a cambios.

No existe consenso en cuanto a la relación entre la deficiencia de la vitamina y la mortalidad por COVID-19, se proporcionan conclusiones incompatibles por diversos metanálisis, debido probablemente a la diversidad de factores implicados en la evolución de la enfermedad. Sin embargo, está bien establecido que la gravedad del cuadro clínico es mayor en pacientes que tienen

deficiencia de la vitamina respecto a los que no.

La toxicidad con altas dosis mantenidas de vitamina D es rara. Así pues, está indicada la suplementación de vitamina D, especialmente en los grupos de riesgo de deficiencia. La dosis de suplementación aún no ha sido establecida. Aun se esperan los resultados de grandes ensayos clínicos que se encuentran estudiando en este momento la eficacia hipotética que podría brindar la administración de vitamina D a pacientes ambulatorios.

Agradecimientos

Agradecemos a la Facultad de Salud Pública y demás autoridades, Comité científico y organizador del SISANH 2021 por el espacio de participación que nos incentiva a la investigación y educación médica continua. Este trabajo de actualización forma parte del proyecto de Investigación ECUACOVID de la ESPOCH.

Referencias Bibliográficas

1. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Jan19]; 92(6):548-551. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25722>. DOI: 10.1002/jmv.25722
2. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Jan19]; 215: 108427. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169933/pdf/main.pdf>. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427
3. Jin Y; Yang, H; Ji W; Wu W; Chen S; Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* [Internet]. 2020 Mar [cited 2021 Feb01];12(4):372. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232198/pdf/viruses-12-00372.pdf>. DOI: 10.3390/v12040372
4. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Feb10];215: 108427. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169933/pdf/main.pdf>. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427
5. Brenda M. JG, Jiehuan S, Zhang P, Bing X, Balnis J, Huang Y, et al. 50-gene risk profiles in peripheral blood predict COVID-19 outcomes: A retrospective, multicenter cohort study. *EBioMedicine* [Internet]. 2021 Jun [cited 2021 Jun23]; 69: 103439. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396421002322>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103439>
6. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection?. *Med Drug Discov* [Internet]. 2020 Jun; [cited 2021 Mar01]; 6: 100041. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189189/pdf/main.pdf>. DOI: 10.1016/j.medidd.2020.100041
7. Daneshkhah A; Agrawal V; Esthein A; Subramanian H; Roy HK; Backman V. The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 Mar12]; 32:2141–2158. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40520-020-01677-y.pdf>. DOI: 10.1101/2020.04.08.2005858.
8. Weir KE; Thenappan T; Bhargava M; Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19?. *Clin Men (Lond)* [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Mar12]; 20(4): e107–e108. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385774/pdf/clinmed-20-4-e107.pdf>. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0301.

9. 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* [Internet]. 2020 Apr [cited 2021 Dic03]; 12(4):988. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231123/pdf/nutrients-12-00988.pdf>. DOI: 10.3390/nu12040988
10. Reina J. El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. *Vacunas* [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Mar22]; 21 (1): 17-22. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-vacunas-72-articulo-el-sars-cov-2-una-nueva-zoonosis-S1576988720300042>. DOI: 10.1016/j.vacun.2020.03.001.
11. Roussel Y, Giraud-Gatineau A, Jimeno M-T, Rolain J-M, Zandotti C, Colson P, et al. SARS-CoV-2: fear versus data. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 May [cited 2021 Mar30]; 55(5):105947. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102597/pdf/main.pdf>. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105947.
12. World Health Organization. Weekly Operational Update on COVID-19 [Internet]. [Updated 2021 July 12; cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
13. Calvo C; López-Hortelano MG; De Carlos Vicente JC; Martínez JL; Grupo de trabajo de la asociación Española de Pediatría. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. *An Pediatría* [Internet]. 2020 Mar [cited 2021 Apr16];92(4): 241.e1-241.e11. Available from: <https://analesdepediatria.org/es-pdf-S169540332030076X>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.02.001>.
14. Palacios M, Santos E, Velázquez M, León M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2021 Jan [cited 2021 May08]; 221(1): 55–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102523/> DOI: 10.1016/j.rce.2020.03.001
15. Cochrane Iberoamérica. Complicaciones graves de la infección por SARS-CoV-2: mecanismos de acción patógena y opciones terapéuticas [Internet]. Madrid: Centro Cochrane Iberoamericano; 2020 [updated 2020 Apr24; cited 2021 May08]. Available from: <https://es.cochrane.org/es/complicaciones-graves-de-la-infecci%C3%B3n-por-sars-cov-2-mecanismos-de-acci%C3%B3n-pat%C3%B3gena-y-opciones>
16. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 May08]; 508: 254–266. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256510/> DOI: 10.1016/j.cca.2020.05.044
17. Hui L, Liang L, Dingyu Z, Jiuyang X, Huaping D, Nan T, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet* [Internet]. 2020 May [cited 2021 May08]; 395(10 235):1 517-1 520. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30920-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30920-X/fulltext) DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X
18. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Jun19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>

19. Serrano PJ, Estivill G, Cabezudo P, Reyes JA, Ciano N, Aguilar MJ, et al. Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada? *Neurología* [Internet]. 2020 May [cited 2021 May08]; 35(4):245-251. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164900/> DOI: 10.1016/j.nrl.2020.04.002
20. Eijk L, Binkhorst M, Bourgonje A, Offringa A, Mulder D, Bos E, et al. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *J. Pathol* [Internet]. 2021 Feb [cited 2021 Jun19]; 254 (4):307-331. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.5642> DOI: 10.1002/path.5642
21. Enwemeka CS, Bumah VV, Masson DS. Light as a potential treatment for pandemic coronavirus infections: A perspective. *J Photochem Photobiol B* [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 May15]; 207. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194064/> DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2020.111891
22. Shin MH, Lee Y, Kim MK, Lee DH, Chung JH. UV increases skin-derived 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 production, leading to MMP-1 expression by altering the balance of vitamin D and cholesterol synthesis from 7-dehydrocholesterol. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 May15];195. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31470109/> DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105449
23. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov* [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 May15]; 6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189189/?report=reader> DOI: 10.1016/j.medidd.2020.100041
24. Cao Z, Wu Y, Faucon E, Sabatier J. SARS-CoV-2 & Covid-19: Key-Roles of the 'Renin-Angiotensin' System / Vitamin D Impacting Drug and Vaccine Developments. *Infect Disord - Drug Targets* [Internet]. 2020 [cited 2021 May15];20. Available from: <http://www.eurekaselect.com/181680/article> DOI: 10.2174/1871526520999200505174704
25. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Jan20]; 395(10239):1763-1770. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237188/pdf/main.pdf>. DOI: 0.1016/S0140-6736(20)31189-2
26. Mansur J. Vitamina D, sus acciones "no clásicas" y su utilidad en la pandemia del COVID-19. *Rev Nefrol Dial Traspl* [Internet]. 2020 Dic [cited 2021 May15]; 40(4):330-40. Available from: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/576/1079>
27. Cicchese J, Evans S, Hult C, Joslyn L, Wessler T, Millar J, et al. Dynamic balance of pro- and anti-inflammatory signals controls disease and limits pathology. *Immunol. Rev* [Internet]. 2018 [cited 2021 May15]; 285(1): 147-67. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/imr.12671> DOI: 10.1111/imr.12671
28. Gruber B. Vitamin D and Influenza. Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 Aug [cited 2021 Jun12]; 19(8):2419. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121423/> DOI: 10.3390/ijms19082419
29. McCullough P, Amend J. Results of daily oral dosing with up to 60,000 international units of vitamin D3 for 2 to 6 years in 3 adult males. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2017 Oct [cited 2021 Jun12]; 173:308-12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076016303569?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.009

30. 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* [Internet]. 2017 Feb [cited 2021 Jun12]; 356:i6583. Available from: <https://www.bmj.com/content/356/bmj.i6583> DOI: 10.1136/bmj.i6583
31. The National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Early High-Dose Vitamin D 3 for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 Jun12]; 381(26):2529-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7306117/> DOI: 10.1056/NEJMoa1911124
32. Nanyang L, Jiahui S, Xiyuan W, Tingting Z, Ming Z, Hao L. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect* [Internet]. 2021 Mar [cited 2021 Jun26]; 104:58-64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197122032600X> DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.077
33. Pereira M, Dantas A, Galvão L, Almeida T, Mota J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2020 Nov [cited 2021 Jun26]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2020.1841090> DOI: 10.1080/10408398.2020.1841090
34. Akbar M, Wibowo A, Pranata R, Setiabudiawan B. Low Serum 25-hydroxyvitamin D (Vitamin D) Level Is Associated With Susceptibility to COVID-19, Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Nutr* [Internet]. 2021 Mar [cited 2021 Jul03]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.660420/full> DOI: 10.3389/fnut.2021.660420
35. Ghasemian R, Shamshirian A, Heydari K, Malekan M, Alizadeh R, Ebrahimzadeh M, et al. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021 Ago [cited 2021 Nov18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8420549/> DOI: 10.1111/ijcp.14675
36. Szarpak L, Rafique Z, Gasecka A, Chirico F, Gawel W, Hernik J, et al. A systematic review and meta-analysis of effect of vitamin D levels on the incidence of COVID-19. *Cardiol J* [Internet]. 2021 Jul [cited 2021 Nov18]; 28(5):647-654. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8428943/> DOI: 10.5603/CJ.a2021.0072
37. Borsche L, Glauner B, von Mendel J. COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2021 Oct [cited 2021 Nov18]; 13(10):3596. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8541492/> DOI: 10.3390/nu13103596
38. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El O, Rahme M, El-Hajj G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* [Internet]. 2021 Jun [cited 2021 Jul03], 119: 154753. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049521000536> DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154753
39. Entrenas M, Entrenas J, Vaquero J, Alcalá J, López J, Bouillon J, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul03]; 203:105751. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076020302764> DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751

40. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J* [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Jul03]. Available from: <https://pmj.bmj.com/content/early/2020/11/12/postgradmedj-2020-139065> DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-139065
41. Murai I, Fernandes A, Sales L, Pinto A, Goessler K, Duran C, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2021 Feb [cited 2021 Jul10]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2776738> DOI: 10.1001/jama.2020.26848
42. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020 Jul [cited 2021 Jul10]; 14(4): 367-82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161532/> DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.015
43. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* [Internet]. 2018 Nov [cited 2021 Jul10]; 10(11):1656. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266123/> DOI: 10.3390/nu10111656