

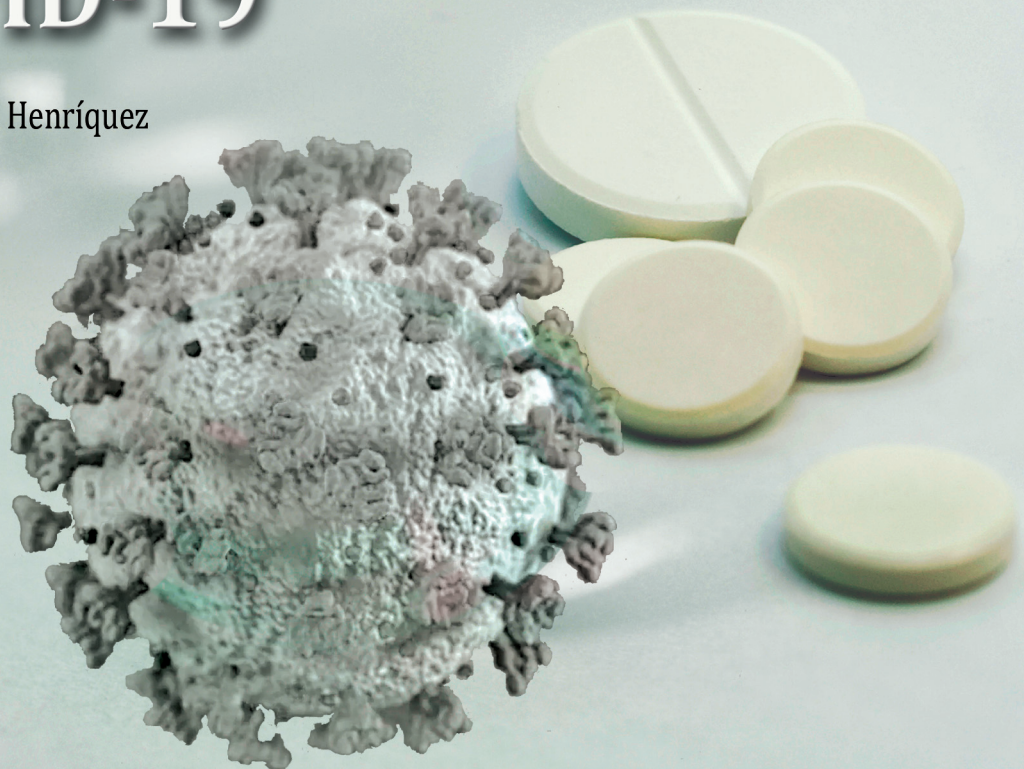
Volumen 14 · Suplemento 1 · 2022

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com

Vitamina D y COVID-19

Editor: Manuel Sosa Henríquez



Co-directoras
Arancha Rodríguez de Gortázar
Marta Martín Millán



Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)

Presidente
Manuel Naves Díaz

Vicepresidenta
Pilar Peris Bernal

Secretaria
Minerva Rodríguez García

Tesorero
José Luis Pérez Castrillón

Vocales
Luis del Río Barquero
José Antonio Riancho Moral

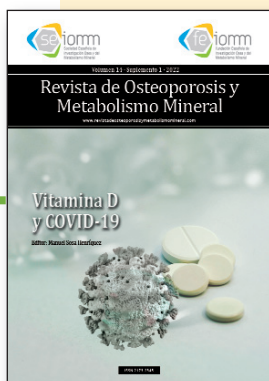
Presidente Electo
Guillermo Martínez Díaz-Guerra

Velázquez, 10 (1ª planta)
28001 Madrid

Tel: +34-648 949 755

seiommm@seiommm.org

www.seiommm.org



Sumario

Vol. 14 (Supl 1) 2022

Actualidad de la vitamina D <i>Sosa Henríquez M</i>	2
La infección por SARS-CoV-2 y la práctica de la medicina <i>Olmos Martínez JM</i>	4
Infección, inmunidad y vitamina D <i>Del Pino Montes J</i>	7
Suplementos de vitamina D en la COVID-19 <i>Hernández Hernández JL</i>	11
Guías y recomendaciones de sociedades científicas e instituciones sanitarias sobre la infección por COVID-19 y vitamina D <i>Gómez de Tejada Romero MJ</i>	17

Edición



Avda. Reina Victoria, 47
28003 Madrid
Telf. +34-915 538 297
correo@ibanezyplaza.com
www.ibanezyplaza.com

Maquetación
Concha García García

Traducción inglés
David Shea

ISSN revista impresa
1889-836X

ISSN revista online
2173-2345

Depósito Legal
M-3643-2013

Soporte válido
32/09-R-CM

Envío de originales:
romm@ibanezyplaza.com

- Este suplemento ha sido patrocinado por:
Laboratorio Italfármaco, S.A.
- La publicación refleja opiniones y conclusiones de los autores firmantes.
- Los principios activos y medicamentos que se mencionan deben ajustarse a las indicaciones de la ficha técnica aprobada en España.

Indexada en las siguientes bases de datos: Scielo, Web of Sciences, IBECs, Scopus, SIIC Data Bases, embase, Redalyc, Emerging Sources Citation Index, Open J-Gate, DOAJ, Free Medical Journal, Google Academic, Medes, Electronic Journals Library AZB, e-revistas, WorldCat, Latindex, EBSCOhost, MedicLatina, Dialnet, SafetyLit, Mosby's, Encare, Academic Keys, ERIH plus, British Library, ROAD.

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral ha sido aceptada para su inclusión en "Emerging Sources Citation Index", la nueva edición de Web of Sciences que funciona desde noviembre de 2015. Por ello, los artículos publicados en nuestra revista serán indexados en Web of Sciences desde el mismo momento de su publicación.

Actualidad de la vitamina D

Sosa Henríquez M

Editor

La vitamina D está de actualidad. Hasta no hace muchos años, se la relacionaba casi exclusivamente con la mineralización del hueso, pero el conocimiento cada vez más amplio de que las acciones de la vitamina D se extienden a prácticamente todas las células del organismo ha llevado al descubrimiento y estudio de los llamados “efectos extraños de la vitamina D” que cada vez son más y mejor conocidos¹⁻⁸. En realidad, la vitamina D debería llamarse hormona D, pues su estructura, funcionamiento, mecanismos de control y autorregulación son más propios de una hormona que de una vitamina⁹.

Precisamente uno de estos efectos extraños lo constituye la relación directa de la hormona D con el funcionamiento de las células encargadas de la inmunidad del organismo. Así, niveles bajos de vitamina D se han asociado a una mayor prevalencia de infecciones y de enfermedades autoinmunes y niveles adecuados de la misma se han relacionado con una mejor evolución clínica de las enfermedades infecciosas^{1,10,11}.

El mundo entero está sumido en la pandemia de COVID-19 que ha generado profundos cambios en diversos ámbitos, especialmente el social y, obviamente, el sanitario. Aún no la hemos superado por completo, aunque todo apunta a que, en el momento en que escribimos esta presentación (octubre de 2021), estamos cerca de superar al menos su peor etapa, gracias a los mayores conocimientos de la enfermedad y, sobre todo, a la existencia de las vacunas.

En este sentido, el artículo del Dr. Olmos Martínez, que abre la monografía, revisa magistralmente los cambios que ha producido a todos los niveles, especialmente sanitarios, esta pandemia. A continuación, el Profesor del Pino Montes analiza los mecanismos por los que la vitamina D ejerce su acción con el sistema inmune y por lo tanto, en íntima relación con las infecciones. Posteriormente, el Dr. Hernández Hernández, revisa la asociación entre la vitamina D y la infección por COVID-19, lo cual hace con la autoridad que da el haber publicado un estudio realizado por su grupo de trabajo en el Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism¹² que fue el artículo de la revista más leído y citado en todo el año 2020. Finalmente, la Dra. Gómez de Tejada nos hace una descripción de aquellos documentos y guías elaborados

EXISTE UNA CIERTA AMBIGÜEDAD

CON LA VITAMINA D. SE HABLA

DE ELLA DE UNA MANERA GENERAL Y

SE TRATA INDISTINTAMENTE A SUS

DISTINTOS METABOLITOS,

COLECALCIFEROL, CALCIFEDIOL Y

CALCITRIOL, DENOMINÁNDOLOS

A TODOS “VITAMINA D”, PARECIENDO

EQUIVALENTES Y SIMILARES EN

CUANTO A POTENCIA O TOXICIDAD,

LO CUAL NO ES CIERTO

por algunas sociedades e instituciones científicas en los que hacen una reflexión sobre la necesidad de tener y obtener unos niveles adecuados de vitamina D para la prevención y el tratamiento de la COVID-19.

Sin embargo, en muchas ocasiones parece existir una cierta “ambigüedad” con la vitamina D. Se habla de ella de una manera general y se trata indistintamente a sus distintos metabolitos, colecalciferol, calcifediol y calcitriol, denominándolos a todos “vitamina D”, pareciendo equivalentes y similares en cuanto a potencia o toxicidad, lo cual no es cierto¹³. Por una parte,

colecalciferol es la molécula más ampliamente utilizada en la inmensa mayoría de ensayos clínicos en los que se ha utilizado vitamina D como tratamiento¹⁴. En prácticamente todos los ensayos clínicos aleatorizados en los que comparan los fármacos que reducen el riesgo de fractura, tanto el grupo tratado como el control recibieron colecalciferol. Ni en uno solo de estos ensayos se ha empleado calcifediol ni calcitriol¹⁵. Por tanto, la evidencia clínica va de la mano de colecalciferol.

Por otro lado, estas moléculas no tienen la misma potencia. Calcitriol es tan potente y con él existe tal riesgo de que se produzca una hipercalcemia, que sus indicaciones aprobadas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) son muy escasas, y, además, precisa la aprobación por la inspección médica. Calcifediol es más potente que colecalciferol y aunque no precise visado de inspección debe tenerse en cuenta que la AEMPS publicó una alerta por haberse descrito algunos casos de sobredosificación y de hipercalcemia¹⁶. Estos efectos secundarios, sin embargo, no aparecen con colecalciferol.

En resumen, considero que esta monografía es de gran interés por tratar un tema de gran actualidad como es la vitamina D en la prevención y el tratamiento de la COVID-19, que permitirá a los clínicos tener un mayor conocimiento de este amplio y complejo mundo de la vitamina D.



Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de intereses.



Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez (manuel.sosa@ulpgc.es)

Bibliografía

1. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. [2013;12(10):976-89.
2. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Non-calcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*. 2005;26(5):662-87.
3. Dhesei JK, Jackson SHD, Bearne LM, Moniz C, Hurley M V, Swift CG, et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing*. 2004;33(6):589-95.
4. Bolland MJ, Avenell A. Do Vitamin D supplements help prevent respiratory tract infections? *BMJ*. 2017;356:1-2.
5. Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M. Vitamina D: Vitamina D: Más allá del tratamiento de la osteoporosis. *Rev Clin Esp* 2008;208(4):173-4.
6. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):26-34.
7. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2014;114(2):379-93.
8. Gómez de Tejada Romero M, Sosa-Henríquez M. Acciones extraóseas de la vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Min*. 2014;6(Supl1):11-8.
9. Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):491s-499s.
10. DD B. Extra-skeletal actions of vitamin D. *Ann New York Acad Sci*. 2016;1376:29-52.
11. Martineau A, Jolliffe D, Hooper R, Greenberg L, Aloia J, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Thorax* 2016;71(Suppl 3):A60.2-A61.
12. Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, García-Unzueta M, Hernández-Hernández MA, López-Hoyos M, et al. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3): E1343-53.
13. Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164(2015):205-8.
14. Sosa-Henríquez M, Gómez de Tejada Romero M. La vitamina D en el siglo XXI. Más allá de la osteoporosis. *Rev Osteoporos y Metab Miner* 2017;9(Supl 1):3-4.
15. Sosa-Henríquez M G de TRM. N-1-145 - Tratamiento de la Osteoporosis. *Medicine* 2014;11(60):3545-54.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría. Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios 2019;Marzo:1-6. Disponible en: <http://www.conaf.cl/cms/editorweb/ENCCRV/Nota-Informativa-24.pdf>.

La infección por SARS-CoV-2 y la práctica de la medicina

Olmos Martínez JM

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Universidad de Cantabria. Santander

Cuando en enero de 2020, un grupo de investigadores de la provincia China de Wuhan publicaron el brote causado por un nuevo coronavirus, pocos imaginábamos la tormenta que se avecinaba¹. La experiencia de brotes epidémicos por viriasis emergentes que en los últimos veinte años se habían sucedido en el mundo debería habernos alertado de que algo así podría suceder²⁻⁴. Tampoco nos alertó la gravísima situación del brote del virus Ébola en el oeste de África en el año 2014, hasta que apenas unas trágicas gotas de casos, salpicados por distintos países, pulsaron los botones de alarma en Europa⁵. Pero parece más incomprensible que, con la aparición de nuevos virus de origen zoonótico, como el SARS-CoV-1, el MERS, los virus influenza aviaries (H5N1 y H7N9), o el virus influenza 2009-H1N1 causante de la primera pandemia del siglo XXI, en el año 2020 todavía siguiéramos ignorando los peligros que nos acechaban⁶.

Apenas tres días después de su descripción, el nuevo agente causante del SARS llegó a Tailandia y posteriormente al resto del mundo, demostrando que, con la globalización, también se habían derrumbado las barreras geográficas a la diseminación de agentes biológicos. La infección se cebó, dos meses después, en la región italiana de la Lombardía, pero tampoco esto nos alarmó. Y finalmente, cuando el tsunami llegó a España, la infección ya era difícil de contener. Bien es cierto, que al igual que ocurre con los fenómenos naturales, el impacto no se sintió igual en todas las regiones de nuestro país. En Cantabria, por razones quizás climáticas, pero seguro que también geo-económicas y sociales, el impacto no fue tan violento como en otras regiones. En cualquier caso, más de 400 pacientes ingresaron en los hospitales cántabros en apenas dos semanas, afectados de un síndrome hasta entonces desconocido, incluso por los médicos más veteranos.

El Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) había diseñado varias líneas de contención, como barreras a un desastre que se adivinaba ya entonces muy próximo. Una planta (dotada con 24 camas) y posteriormente otra más fueron habilitadas para tratar a estos enfermos. La atención de estos pacientes recayó sobre los Servicios de Neumología, Enfermedades Infecciosas y Medicina Interna (SMI).

A mediados de marzo de 2020, había más de 40 pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en camas del SMI. Además, a lo largo de los 7-10 días siguientes, se procedió a dar de alta o trasladar a los más

de 100 pacientes no-COVID que en aquel momento se encontraban ingresados en nuestras plantas habituales, para poder utilizar esas camas en la atención de los pacientes que ingresaban con el diagnóstico de certeza o de sospecha de COVID-19. Inicialmente, se ocuparon las camas de las tres plantas de Medicina Interna, pero a los pocos días se hizo necesario reubicar a los pacientes de las plantas de otros servicios, para reconvertirlas en "plantas COVID". Por tanto, en el transcurso de unos pocos días, el SMI se transformó en su totalidad en un "Servicio COVID", atendiendo a pacientes que ocuparon el 100% de las camas disponibles de 5 plantas de nuestro Hospital (alrededor de 200 camas).

Todo este esfuerzo se llevó a cabo con la inestimable colaboración del Servicio de Admisión y de todo el personal de enfermería del HUMV, lo que permitió realizar estos cambios con suficiente agilidad y eficiencia.

En los momentos de crisis, es cuando las costuras de una institución se ven más nítidas, y justo entonces, salió el mejor activo de nuestro hospital, su capital humano. Nuestro SMI, integrado en la nueva estructura COVID no podía asumir la ingente carga asistencial que estaba llegando, teniendo en cuenta además que en las primeras semanas varios médicos de nuestro servicio se infectaron por el SARS-CoV-2 y alguno de ellos requirió el ingreso hospitalario. Entonces, médicos de otros servicios se incorporaron a nuestras plantas para colaborar en la atención de estos pacientes.

Conviene también recordar que, durante esta emergencia sanitaria, los médicos residentes asumieron un papel protagonista en la contención de esta avalancha, demostrando con creces, la excelente formación recibida y su profesionalismo encomiable. Los residentes más noveles formaron pares con los facultativos de plantilla, facilitando el trabajo y la seguridad mutua. Sin olvidar al personal de enfermería que mostró una profesionalidad y dedicación admirables.

Asistimos a situaciones dramáticas desde el punto de vista médico y humano. La soledad de los pacientes y la imposibilidad de estar rodeados en los momentos más duros por sus familiares fue una de las circunstancias más difíciles de soportar para los enfermos, pero también para los profesionales que les atendíamos. Por ello, la evolución satisfactoria y especialmente el alta médica se vivía con vítores, y estos momentos alegres ayudaban a mitigar las tragedias individuales.



Otro aspecto asistencial, que en el momento actual cobra especial interés, es el peaje que, en términos de morbilidad y mortalidad, tuvieron que pagar los pacientes afectados de otras enfermedades debido a la pandemia por este nuevo coronavirus. La menor frecuentación hospitalaria estimulada por los consejos de las autoridades sanitarias, así como el temor al contagio, la suspensión de consultas presenciales, la demora en las pruebas diagnósticas, el bloqueo de la Atención Primaria o incluso la modificación de protocolos perfectamente validados en otros trastornos –en relación al riesgo de transmisión–, tuvieron efectos colaterales que deberíamos valorar y en la medida de lo posible mejorar.

También se reestructuró la atención en el área de Consultas Externas reduciéndose al máximo las consultas presenciales, sin anular las más prioritarias. Se mantuvieron las consultas telefónicas abiertas y una vez controlado el brote, se reanudó la actividad asistencial habitual.

Las revisiones se llevaron a cabo mayoritariamente de forma no presencial, mediante consultas telefónicas. Los días previos, el administrativo de la consulta, se ponía en contacto con los pacientes para informarles de que la consulta se llevaría a cabo por teléfono, salvo que existiera alguna circunstancia que no lo hiciera aconsejable. De esta manera, durante los meses de marzo y abril de 2020 se realizaron aproximadamente el 50% de las primeras consultas (todas presenciales) que habitualmente se realizan en nuestro servicio y más del 70% de las revisiones (la mayoría no presenciales).

Otro área que hubo que reforzar fue la atención continuada (guardias médicas), que se ampliaron. Además, la atención de los pacientes ingresados en nuestras plantas se mantuvo durante los fines de semana y los días festivos, gracias a que acudieron a trabajar en horario de mañana una parte significativa de los profesionales que atendían habitualmente a estos pacientes.

Esto supuso un esfuerzo extra para los médicos y el personal de enfermería, que se vio obligado a permanecer muchas horas en el hospital, sin apenas descanso físico ni emocional.

El plan docente del SMI tuvo también que modificarse durante el brote epidémico, priorizando la seguridad sobre los objetivos formativos. Así, las prácticas de los alumnos de Medicina debieron suspenderse, aunque otras actividades no demorables, como las clases teóricas o las evaluaciones, continuaron de forma no presencial.

La formación MIR se vio igualmente alterada, de manera que hubo que modificar los objetivos docentes, priorizando la asistencia a los pacientes que iban lle-

gando y diseñando nuevas metas en relación con la atención al paciente con COVID-19. Sin embargo, el colectivo MIR sintió también que esta era una oportunidad histórica de formar parte de la respuesta sanitaria ante un reto de enorme magnitud.

Finalmente, la formación continuada presencial se suspendió, lo que supuso una oportunidad para el desarrollo de otras modalidades de formación no presencial como fueron las sesiones online a través de distintas plataformas (Zoom, Teams) o los seminarios online (webinars) que varias sociedades científicas, como la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y organismos oficiales organizaron de forma exprés y en los que participaron algunos miembros de nuestro servicio.

Otro aspecto reseñable fue el papel desempeñado por el SMI en la investigación durante el desafío de la COVID-19⁷⁻¹². En este sentido, nuestro servicio lideró un estudio sobre el papel de la vitamina D en la enfermedad por SARS-CoV-2 que tuvo una importante repercusión científica y mediática, y en el cual encontramos una elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D en nuestros pacientes hospitalizados por COVID-19¹².

Pero en este ambiente de superación global, algunas cosas también pudieron haberse hecho mejor. La infección COVID-19 en nuestro servicio dejó la mayor incidencia acumulada de casos de infección por SARS-CoV-2 del HUMV, con un caso grave de neumonía bilateral, que afortunadamente se resolvió tras varios días de ingreso e incertidumbre. Una vez más, la lenta respuesta a una amenaza global con la práctica ausencia de un plan estructural de prevención de la infección en el personal sanitario, la distribución tardía de los equipos de protección individual (EPIs) que llegaban con cuentagotas, el error en la estrategia inicial de Salud Pública sobre la aplicación restrictiva de test diagnósticos –contrarios a las recomendaciones de la OMS–, y seguro que también una falta de percepción de riesgo en los primeros momentos de nuestro propio colectivo sanitario, participó en esta cifra intolerable de compañeros infectados.

En conclusión, en estas líneas he intentado describir los acontecimientos y sensaciones que vivimos el SMI de nuestro hospital durante la primera ola de la pandemia. Después han venido otras olas (actualmente estamos superando la 5ª), las restricciones, el toque de queda, la vacunación masiva, el adiós a la mascarilla obligatoria en las calles y otros mensajes contradictorios, pero eso, ya es otra historia.



Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-513.
2. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med*. 2001;344:1807-1814.
3. Autochthonous transmission of dengue virus in EU/EEA, 2010-2020 (www.ecdc.europa.eu).
4. Chikungunya situación en las Américas. Organización Panamericana de la Salud 2014. www.paho.org/ Zika strategic response plan 2016. WHO.int.
5. Ebola Outbreak in West Africa 2014-2016 www.CDC.gov.
6. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;360:2605-2615.
7. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al.; GLUCOCOVID investigators. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133:303-311.
8. Cuadrado-Lavín A, Olmos JM, Cifrián JM, Gimenez T, Gandarillas MA, García-Saiz M, et al. Controlled, double-blind, randomized trial to assess the efficacy and safety of hydroxychloroquine chemoprophylaxis in SARS CoV2 infection in healthcare personnel in the hospital setting: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020;21:472.
9. Pardo Lledias J, Ayarza L, González-García P, Salmón González Z, Calvo Montes J, Gozalo Marguello M, et al. Repetición de las pruebas microbiológicas en la sospecha de la infección por SARS-CoV-2: utilidad de un score basado en la probabilidad clínica. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33:410-414.
10. Armiñanzas C, Arnaiz de Las Revillas F, Gutiérrez Cuadra M, Arnaiz A, Fernández Sampedro M, González-Rico C, et al. Usefulness of the COVID-GRAM and CURB-65 scores for predicting severity in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2021;108:282-288.
11. San Segundo D, Arnáiz de las Revillas F, Lamadrid-Perojo P, Comins-Boo A, González-Rico C, Alonso-Peña M, et al. Innate and Adaptive Immune Assessment at Admission to Predict Clinical Outcome in COVID-19 Patients. *Bio-medicines*. 2021;9:917.
12. Hernández JL, Nan D, Fernández-Ayala M, García-Unzueta M, Hernández-Hernández MA, López-Hoyos M, et al. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e1343-e1353.

Infección, inmunidad y vitamina D

Del Pino Montes J

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Salamanca

El sistema de la vitamina D tiene funciones pleiotrópicas extraesqueléticas entre las que cabe señalar el la modulación de la respuesta inmune adaptativa y la potenciación de la respuesta innata¹⁻³. Esto explica que la influencia de la vitamina D en las infecciones haya sido motivo de muchos análisis. Desde hace décadas se conoce la implicación del déficit de vitamina D en la tuberculosis. Pero también se han asociado a otras infecciones, principalmente infecciones de vías respiratorias y otras como la gripe, las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o las de la fibrosis quística, sepsis o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Más reciente ha sido el interés por conocer su influencia en la patogenia y posible uso terapéutico en la infección por SARS-CoV-2⁴. En este artículo revisaremos el papel de la vitamina D en el sistema inmunitario y su influencia en las enfermedades infecciosas.

Como es bien sabido, la función biológica de la vitamina D depende principalmente de su forma activa 1,25(OH)₂D o calcitriol. La unión con el receptor intracelular de la vitamina D (VDR) induce la expresión de genes diana. Este receptor está presente en numerosas células entre las que se encuentran gran parte de la células de sistema inmune. La síntesis del calcitriol requiere dos pasos de hidroxilación de la vitamina D₃ o colecalciferol. El primero en el hígado donde se transforma en 25(OH)D, calcidiol o calcifediol, y la hidroxilación en posición 1-alfa en el riñón para conseguir el definitivo calcitriol⁵.

RELACIÓN ENTRE VITAMINA D E INMUNIDAD INNATA

La respuesta inmune a la presencia de un patógeno requiere una rápida respuesta y lo consigue gracias al sistema inmune innato que proporciona recursos para intervenir en barreras como las mucosas o la piel. El calcitriol potencia las reacciones inmunes innatas al inducir la transcripción de genes que codifican proteínas con capacidad destructiva de bacterias, virus y hongos.

Algunas células inmunes como macrófagos, células dendríticas y células de la mucosa bronquial y pulmonar disponen de receptores transmembrana "toll-like" (TLR) y reconocen los "patrones moleculares asociados a patógenos" que forman parte de la estructura de los agentes infecciosos. Este es el punto de partida de diversas vías de señalización celular que facilitan la síntesis de citocinas, quimiocinas, receptores de reconocimiento y los llamados "péptidos antimicrobianos" que poseen capacidad de destruir patógenos. Esta respuesta incrementa la competencia de ambas células inmunes en su acción antiinfecciosa⁵. Por otro lado se activan células del sistema adaptativo¹.

Esta respuesta es magnificada por el calcitriol, ya que entre las consecuencias de la activación de los TLR está el aumento de la expresión de VDR. La unión VDR-calcitriol se trasloca al núcleo celular donde se une al receptor del ácido retinoico y promueve la transcripción de genes como los de la catecilina y varias defensinas en células del sistema inmune y de las superficies endoteliales respiratorias. Estos son péptidos antimicrobianos, cruciales en la protección de esta puerta de entrada⁶.

MODULACIÓN DE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA POR LA VITAMINA D

El calcitriol actúa a diferentes niveles de forma endocrina, paracrina e intracrina. En conjunto disminuye las respuestas Th1 y Th17, incrementa las Th2 y Th8 a la vez que promocionan las T-reg. El resultado es un efecto antiinflamatorio⁵.

En un primer paso regula la respuesta Th1 inhibiendo la producción de citocinas proinflamatorias de tipo 1 como IL-12, INF-gamma IL6, IL8, TNF-alfa e IL9. Por el contrario, incrementa la respuesta Th2 y de su producción de citocinas antiinflamatorias como IL4, IL5 e IL10. Esta regulación de citocinas está mediada por el bloqueo de la activación NF-Kappa B. Induce cambio de la polarización de los macrófagos pasando del fenotipo proinflamatorio M1 hacia el fenotipo M2 antiinflamatorio. Inhibe la diferenciación de células dendríticas al reducir la expresión de moléculas MHC de clase 2, moléculas de la coestimulación, y aumentar IL12. De este modo, al evitar la maduración de células dendríticas se previene la autoinmunidad y se promueve la tolerancia inmunológica. La presentación de antígenos por las células dendríticas inmaduras dificulta la respuesta inmune e induce la tolerancia.

Sobre las células B, el calcitriol inhibe la diferenciación, la proliferación y promueve la apoptosis⁶.

El efecto global de la vitamina D como moduladora del sistema inmune es principalmente antiinflamatorio y ayuda a prevenir la autoinmunidad².

INFECCIÓN Y VITAMINA D

Si la vitamina D participa de este modo sobre el sistema inmune, es lógico pensar que su deficiencia puede limitar las defensas frente a los agentes infecciosos³. Esta hipótesis está avalada por muchos estudios epidemiológicos. Los estudios han puesto el foco principalmente en infecciones respiratorias (catarro, infecciones agudas de vías respiratorias, tuberculosis) y víricas (gripe, infección por VIH, infección por virus de la hepatitis B, así como infección coronavirus). Ver tabla 1⁷.



Correspondencia: Javier del Pino Montes (jpino@usal.es)

Tabla 1. Efecto de la vitamina D y mecanismos fisiopatológicos propuestos

Infección	Efecto vitamina D	Mecanismo de acción
Gripe	Estudios epidemiológicos: relación entre niveles bajos e infección. Tratamiento (suplementación): posible efecto preventivo. Resultados contradictorios.	- Potenciación inmunidad innata por aumento defensinas.
Tuberculosis	Estudios epidemiológicos: relación entre niveles bajos y presencia de infección y peor pronóstico. Tratamiento (suplementación): no es curativo pero reduce el tiempo de negativización esputo.	- Potenciación inmunidad innata con aumento producción de catelicidina.
Infecciones respiratorias agudas	Estudios epidemiológicos: los niveles óptimos previenen la infección. Tratamiento (suplementación): previene las infecciones especialmente en niños y adultos jóvenes.	- Potenciación inmunidad innata. Aumento defensinas en células del sistema inmune y del epitelio respiratorio.
VIH	Estudios epidemiológicos: niveles deficitarios se asocian a aumento de infecciones oportunistas y a disminución de la supervivencia.	- Bloqueo de la producción de calcitriol por elevada tasa de TNF-alfa. - Potenciación inmunidad innata.
COVID19	Estudios epidemiológicos: niveles deficitarios se asocian a mayor riesgo de infección. Tratamiento: probable efecto terapéutico mejorando el pronóstico. Resultados preliminares y pre-print.	- Aumento defensinas (inmunidad innata). - Regulación a la baja de sistema renina-angiotensina. - Descenso estrés oxidativo.

De un modo intuitivo es fácil asociar el nadir de niveles de vitamina D, durante el invierno, con el aumento de la incidencia de *gripe* e infecciones respiratorias. Esta hipótesis ha sido valorada en diversos estudios, encontrando asociación entre déficit de vitamina D y gripe. El virus de la gripe tiene mayor supervivencia en las condiciones ambientales de baja exposición a luz ultravioleta, temperatura y humedad. Pero cuando se ha inoculado virus atenuado a voluntarios sanos, la aparición de manifestaciones clínicas es más frecuente cuando se hace en invierno y en sujetos con peor estatus de vitamina D⁸. La protección frente al virus de la gripe se relaciona con una acción potenciadora de la inmunidad innata, aumentando la producción de defensinas por células del sistema inmune y del epitelio respiratorio.

Se ha comprobado una clara relación entre el déficit de vitamina D y la prevalencia de la *tuberculosis* o su actividad. El *Mycobacterium tuberculosis* tiene afinidad por los receptores "toll-like" de los macrófagos, la vitamina D reduciría su capacidad de crecimiento y replicación al aumentar la producción de catelicidina por los macrófagos. Desde el punto de vista clínico, datos recientes precisan que las concentraciones bajas de vitamina D sería más un factor de riesgo que la causa de la infección. La suplementación no consigue curar la infección activa, pero puede reducir la carga inflamatoria y mejorar aspectos antropométricos que ayudarán al paciente en la recuperación a largo plazo⁹. En un reciente metaanálisis se valoraron 8 ensayos clínicos con más de 1.750 pacientes que sufrían tuberculosis pulmonar activa y que recibieron, además del tratamiento antituberculoso, diferentes regímenes de suplementación de vitamina D. En todos ellos se utilizó colecalciferol como forma de vitamina D para la suplementación en tuberculosis. La negativización del esputo fue más frecuente entre los que recibieron vitamina D.

Entre otros efectos beneficiosos encontraron una mejoría del recuento de linfocitos y la recuperación en la radiografía de tórax¹⁰.

Muchos estudios exploran el vínculo con las *infecciones del tracto respiratorio superior*, lo que sería coherente a la vista de su participación en la inmunidad innata y la respuesta celular en el endotelio del aparato respiratorio. Se dispone de datos epidemiológicos sobre el estado del sistema de la vitamina D y estas infecciones, así como estudios sobre su prevención con diferentes regímenes de suplementación o dosis terapéuticas más altas¹¹.

Entre los estudios epidemiológicos cabe destacar una encuesta realizada en el Reino Unido a casi 20.000 personas mayores de 12 años. Se detectaron más antecedentes de infecciones respiratorias recientes en los individuos con menores concentraciones de 25(OH)VD. Después de ajustar por factores de confusión, la posibilidad de haber sufrido una infección era mayor cuando los niveles de vitamina estaban en 10 ng/ml o inferiores cuando se comparaban con los de niveles óptimos¹². Esta asociación es aún más fuerte en determinados grupos de riesgo como asmáticos o en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Resultados similares se encuentran en varias cohortes de varios países, especialmente del entorno anglosajón. Cuando se valoran datos hospitalarios, también se comunica que las hospitalizaciones por gripe son más largas y con peor pronóstico si hay déficit de 25(OH)VD⁹.

Para responder a la pregunta de si se pueden prevenir las infecciones respiratorias agudas con suplementación de vitamina D, se dispone de abundantes estudios que incluyen algunos ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo. En una revisión sistemática que valora 30 artículos, solo se encuentran resultados positivos en algunos pocos, especialmente aquellos que incluyen pa-

cientes jóvenes y adultos sanos. Los mejores resultados se han visto con dosis de 400 a 2.000 UI diarias. La prevención en niños en edad escolar también es eficaz. No previene las infecciones respiratorias en recién nacidos cuando se administra la suplementación a mujeres en gestación.

En pacientes con afectación pulmonar previa, como adultos con EPOC, los resultados favorables solo se ven en pacientes con niveles deficitarios de 25(OH)VD. Sin embargo, en el caso de adultos con fibrosis quística a los que se les administra una dosis única de 250.000 UI de vitamina D3, se reducen las hospitalizaciones durante el año siguiente¹³.

Los niños son una población especialmente susceptible para las infecciones respiratorias. En un ensayo clínico en el que se incluyeron niños entre 3 y 12 meses de edad, se comprobó que uso de altas dosis de vitamina D (1.200 UI/ día) durante 4 meses tuvo mayor efecto preventivo sobre la aparición de gripe A que las dosis bajas de vitamina D (400UI/ día) (26% vs 46%). Este artículo muestra que para conseguir más eficacia, se precisan mayores dosis de vitamina D. Estas dosis altas parecen seguras porque los efectos adversos no fueron diferentes entre los dos grupos ni hubo problemas de toxicidad farmacológica¹⁴.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis que incluye 46 ensayos clínicos y más de 75.000 pacientes. En la valoración del efecto global sobre la reducción de las infecciones del tracto respiratorio superior encuentra un efecto positivo de la suplementación con vitamina D. El resultado tiene una diferencia significativa, si bien es de escasa magnitud (1-2%). Una de las limitaciones que señalan es la gran heterogeneidad de los estudios en cuanto a la edad, dosis de vitamina D, duración del tratamiento, tiempo de seguimiento del estudio. Sin embargo, los autores concluyen que las dosis diarias de 400-1.000 UI durante 12 meses son las más beneficiosas¹⁵.

También se ha probado en otras infecciones. La suplementación no modifica la frecuencia ni la evolución de las *neumonías*. En el caso de algunos virus como el de la *inmunodeficiencia humana* los niveles deficitarios de vitamina D están vinculados a un incremento de las infecciones oportunistas y a una disminución de la supervivencia. En estos pacientes, la elevada carga inflamatoria a expensas del TNF-alfa interferiría con la producción de 1,25(OH)D bloqueando la PTH. En los pacientes con *infección por el virus de la hepatitis B* la prevalencia de insuficiencia es muy elevada. Los niveles más inferiores se correlacionan fuertemente con el aumento de la carga viral y la mala evolución hacia la cirrosis. Dos metaanálisis que incluyen cerca de 10.000 de pacientes coinciden en que las bajas concentraciones de 25(OH)VD aumentan la susceptibilidad para infecciones graves, la sepsis y aumentan la mortalidad⁹.

En resumen y teniendo en cuenta todos los datos, varios autores señalan que concentraciones de 30 ng/ml pueden considerarse como eficaces para prevenir infec-

ciones, especialmente las respiratorias. Los niveles superiores a 40 ng/ml no parecen proporcionar ventajas adicionales. Niveles por debajo de 20 ng/ml se asocian a mayor riesgo de infecciones. La seguridad de la suplementación está confirmada en numerosos estudios. Como efectos adversos muy poco frecuentes se ha comunicado alguna hipercalcemia sin que se hayan conocido complicaciones posteriores^{7,9,15}.

VITAMINA D Y COVID-19

La literatura generada en relación con la COVID-19 y posibles tratamientos es enorme. Por desgracia, aún no se dispone de una medida farmacológica contra el SARS-CoV-2. Mucho se ha escrito sobre el papel de la vitamina D puesto que a su influencia sobre el sistema inmune y la respuesta de las células respiratorias, se une el hecho de que la vitamina D inhibe la expresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En la COVID-19 se produce una disregulación del sistema con predominio de la angiotensina, lo que puede favorecer las graves complicaciones de la enfermedad¹⁶. Además la vitamina D también reduce los eventos tromboembólicos asociados a esta infección. El efecto anticoagulante se consigue por aumento de la expresión de glicoproteínas anticoagulantes, como las defensinas, y la disminución de la síntesis de factores fundamentales para la coagulación, inhibición del sistema renina-angiotensina y la inducción de receptores del enzima conversor de la angiotensina tipo 2. Un efecto adicional sería el papel que tiene en el descenso del estrés oxidativo que aparece en la infección, regulando a la baja la expresión de glutatión⁸.

Los datos epidemiológicos ofrecen una nítida relación entre niveles bajos de 25(OH)D y infección por SARS-CoV-2. En un reciente metaanálisis los niveles disminuidos se asocian a un aumento del riesgo de tener infección (OR 1,64) y de gravedad (OR 2,58) pero no se ha visto que influya en la mortalidad¹⁷. Algunos autores proponen una nueva hipótesis para explicar esta situación y consideran la posibilidad de que 25(OH)D sea un marcador negativo de la gravedad de la inflamación. Esta disminución se ha observado en otros procesos con elevada inflamación¹⁶.

El uso de vitamina D, en forma de suplementación o en dosis más altas, se ha empleado en ensayos clínicos. Los resultados son variables y no superan los resultados obtenidos con otros fármacos como dexametasona o tocilizumab. No obstante y dada la frecuencia de los niveles bajos en la población de mayor riesgo, en muchos protocolos se aconseja su uso considerando los pocos efectos secundarios y el coste.

En resumen, la vitamina D tiene un papel inmunomodulador del sistema inmune con potenciación de la inmunidad innata y la respuesta del epitelio respiratoria hacia los agentes patógenos. Su déficit se asocia a aumento de infecciones, como tuberculosis, gripe, inmunodeficiencia humana o COVID-19, y su corrección tiene un efecto beneficioso preventivo, especialmente evidente en las infecciones respiratorias de vías altas.



Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Martens P, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu AC. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients* [Internet]. 2020 Apr 28;12(5):1-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32353972>.
2. Gómez de Tejada Romero M. J. Acciones extraóseas de la vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Min*. 2014;6(Supl 1):11-8.
3. Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M. Vitamina D: Más allá del tratamiento de la osteoporosis. *Rev Clin Esp*. 2008;208(4):173-4.
4. Bui L, Zhu Z, Hawkins S, Cortez-Resendiz A, Bellon A. Vitamin D regulation of the immune system and its implications for COVID-19: A mini review. *SAGE open Med* [Internet]. 2021;9:20503121211014070. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34046177>.
5. Güerri Fernández RC, Díez Pérez A, Mellibovsky Saidler L, Quesada Gómez JM. [Vitamin D as immunity element against infection]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2009 Sep 12;133(9):344-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19285323>.
6. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol* [Internet]. 2014;5:151. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795646>.
7. Lang PO, Aspinall R. Vitamin D Status and the Host Resistance to Infections: What It Is Currently (Not) Understood. *Clin Ther* [Internet]. 2017 May;39(5):930-45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457494>.
8. Taha R, Abureesh S, Alghamdi S, Hassan RY, Cheikh MM, Bagabir RA, et al. The relationship between vitamin d and infections including covid-19: Any hopes? *Int J Gen Med*. 2021;14:3849-70.
9. Kearns MD, Alvarez JA, Seidel N, Tangpricha V. Impact of vitamin D on infectious disease. *Am J Med Sci* [Internet]. 2015 Mar;349(3):245-62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25334038>.
10. Wu H xia, Xiong X feng, Zhu M, Wei J, Zhuo K quan, Cheng D yun. Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):1-12.
11. Bolland MJ, Avenell A. Do Vitamin D supplements help prevent respiratory tract infections? *BMJ*. 2017;356:1-2.
12. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* [Internet]. 2009 Feb 23;169(4):384-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19237723>.
13. Grossmann RE, Zughaier SM, Kumari M, Seydafkan S, Lyles RH, Liu S, et al. Pilot study of vitamin D supplementation in adults with cystic fibrosis pulmonary exacerbation A randomized, controlled trial. *Dermatoendocrinol*. 2012 1;4:191-197.
14. Zhou J, Du J, Huang L, Wang Y, Shi Y, Lin H. Preventive effects of Vitamin D on seasonal influenza a in infants: A multicenter, randomized, open, controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(8):749-54.
15. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2021;9(5):276-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33798465>.
16. Bandeira L, Lazaretti-Castro M, Binkley N. Clinical aspects of SARS-CoV-2 infection and vitamin D: COVID-19 and the endocrine system: special issue for reviews in endocrine and metabolic disorders (Felipe Casanueva, Editor in Chief) A. Giustina and JP Bilezikian, Guest Editors. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2021 Sep 24; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34559361>.
17. Kaya MO, Pamukçu E, Yakar B. The role of vitamin D deficiency on the Covid-19: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Health* [Internet]. 2021 Sep 23;e2021074. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34607398>.

Suplementos de vitamina D en la COVID-19

Hernández Hernández JL

Unidad de Metabolismo Óseo. Servicio de Medicina Interna. Hospital Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander

La vitamina D es una hormona fundamental para el mantenimiento de la salud músculo-esquelética y el adecuado funcionamiento del sistema inmune¹. La pandemia por el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, surgida en Wuhan a finales de 2019, ha golpeado al mundo con extraordinaria virulencia². Varias líneas de evidencia apoyan un potencial papel de la vitamina D en la COVID-19. En primer lugar, un reciente meta-análisis ha demostrado un efecto beneficioso de la vitamina D en la prevención de enfermedades respiratorias víricas, en especial en aquellos sujetos con mayor deficiencia de esta hormona³. Además, la vitamina D es clave en la modulación del sistema inmune innato (producción de péptidos antimicrobianos como la catelicidina y activación de la autofagia) y adaptativo (inhibición de la activación de los linfocitos Th1, activación de los linfocitos Th2, disminución de las células Th17/Treg e inhibición de la proliferación y diferenciación de los linfocitos B). La deficiencia de vitamina D es especialmente marcada en los ancianos y en individuos obesos y con enfermedades crónicas como el cáncer, la diabetes o las enfermedades cardiovasculares, que también representan los grupos de mayor gravedad de la COVID-19. Finalmente, la vitamina D es un inhibidor de la producción de citocinas proinflamatorias y su deficiencia puede inducir activación del sistema renina-angiotensina (SRA) dando lugar a la producción de factores profibróticos y a daño pulmonar. Esta desregulación del SRA en la COVID-19, mediada por el receptor ACE2, por el que el SARS-CoV-2 penetra en la célula del huésped, es la responsable de la tormenta de citocinas que precede al síndrome de distrés respiratorio agudo, característico de la forma más grave de infección por este coronavirus⁴.

En este sentido, aunque los estudios publicados hasta el momento sean heterogéneos respecto a metodología, tamaño muestral, criterios de inclusión, etnicidad, factores geográficos, criterios de definición de gravedad de la COVID-19 y análisis estadístico, los resultados de los meta-análisis y revisiones sistemáticas indican una relación significativa entre la deficiencia de vitamina D y el aumento del riesgo de infección por SARS-CoV-2, y una mayor gravedad y mortalidad de la COVID-19⁵⁻¹⁰.

El objetivo de esta revisión breve es analizar los trabajos publicados sobre el potencial efecto de la administración de vitamina D (sin combinación con otros suplementos nutricionales o vitamínicos) en pacientes con COVID-19. Se realizó una búsqueda en la base PubMed/MEDLINE hasta el 1 de agosto de 2021, usando los términos clave y operadores "COVID-19" OR "SARS-CoV-2" AND "vitamin D supplementation". Se incluyeron los estu-

dios observacionales y los ensayos clínicos, independientemente de su diseño.

VITAMINA D EN EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19

Estudios observacionales y ensayos clínicos

En la tabla 1 se resumen los estudios publicados sobre el empleo de suplementos de vitamina D en pacientes con COVID-19^{4,11-25}. Como puede observarse los trabajos han sido sobre todo de diseño observacional prospectivo y retrospectivo, en poblaciones variadas (pacientes hospitalizados, institucionalizados...), con un tamaño muestral muy variable y con un ajuste heterogéneo de la influencia de las potenciales variables de confusión sobre el objetivo primario. La mayoría emplearon colecalciferol y tres de ellos calcifediol. En la mayor parte no se disponía de datos sobre el tiempo desde el inicio de los síntomas de la infección por SARS-CoV-2 y el inicio del suplemento de vitamina D, ni tampoco de los niveles basales de 25(OH)D ni el grado de incremento de éstos tras el tratamiento. Además, las dosis de vitamina D fueron muy variables (entre 25.000 y 400.000 UI) y el momento de su inicio también fue diverso (al diagnóstico, al ingreso o en los primeros días de la hospitalización). La pauta terapéutica igualmente fue muy diferente entre los estudios clínicos disponibles. Los objetivos principales analizados con más frecuencia fueron la mortalidad y la necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

De entre todos estos estudios, el denominado GERIA¹⁷ arroja unos resultados interesantes sobre el papel preventivo que podría asociarse al tratamiento con vitamina D previamente a contraer a la infección. El estudio GERIA es un estudio retrospectivo que se realizó en 3 grupos de pacientes geriátricos con COVID-19 de mal pronóstico. En el grupo 1 se incluyeron pacientes que durante el año anterior al diagnóstico de la infección habían sido suplementados con colecalciferol; en el grupo 2, pacientes suplementados con colecalciferol a las pocas horas de ser diagnosticados; y en el grupo 3, pacientes que no recibieron suplementación alguna. Como conclusión, los pacientes ancianos frágiles hospitalizados con COVID-19 que habían recibido una suplementación regular con vitamina D₃ durante, al menos, el año anterior al diagnóstico de COVID-19 (50.000 IU/mes, u 80.000 - 100.000 IU/2-3 meses) presentaron una COVID-19 menos severa y mejor tasa de supervivencia. Conscientes de que se necesitan estudios confirmatorios, los autores comentaron que la suplementación con vitamina D₃ puede representar un método eficaz, accesible y bien tolerado de tratamiento adyuvante para la COVID-19.



Meta-análisis y revisiones sistemáticas

A pesar de la heterogeneidad de los estudios publicados hasta el momento, los resultados de los meta-análisis, en general, muestran una tendencia hacia un efecto beneficioso de los suplementos de vitamina D, en términos de reducción de la gravedad de la COVID-19 y especialmente en pacientes con deficiencia de esta vitamina²⁶. Sin embargo, en todos ellos se señala que quedan muchas incógnitas por resolver, especialmente respecto al tipo de suplementación, la dosis, el momento más adecuado de uso y la duración del tratamiento con la vitamina D.

Recientemente, Pal *et al.*²⁷ realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis de 10 estudios observacionales y 3 ensayos clínicos, con un total de 2.933 pacientes con COVID-19. El hallazgo más relevante de este trabajo fue que la mejoría de los eventos adversos de la enfermedad se observó solamente en el subgrupo de pacientes que recibieron el suplemento de vitamina D tras el diagnóstico de la COVID-19, pero no en aquellos que lo recibían previamente. Rawat *et al.*²⁸ llevaron a cabo una revisión sistemática solamente de los estudios cuasi-experimentales y de los ensayos clínicos y no encontraron relación entre la suplementación con vitamina D y la necesidad de ventilación invasiva, de ingreso en la UCI o de mortalidad en pacientes con COVID-19. En todo caso, de nuevo señalan que las limitaciones mencionadas anteriormente de los diferentes estudios impiden sacar conclusiones sólidas y que es preciso realizar ensayos clínicos con metodología uniforme y un tamaño muestral adecuado para resolver esta cuestión. En la revisión sistemática de Da Rocha *et al.*²⁹ solo se analizaron los 3 ensayos clínicos, concluyendo que la evidencia para el uso de vitamina D en la COVID-19 es insuficiente en la actualidad. La misma conclusión la obtuvieron Grove *et al.*³⁰ en una revisión sistemática que evaluó el efecto de la suplementación con vitamina D y de los niveles de vitamina D en la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 o a la COVID-19, incluyendo variables de morbimortalidad.

La reciente revisión de la colaboración Cochrane³¹ publicada en mayo de 2021 analizó varios aspectos relevantes de la relación entre la administración de suplementos de vitamina D y la infección por SARS-CoV-2. De

acuerdo con esta revisión sistemática, solo 2 trabajos con un total de 213 participantes^{11,12} compararon el efecto de la suplementación con vitamina D (colecalfiferol y calcidiol, respectivamente) frente a placebo o tratamiento estándar sobre la mortalidad por cualquier causa, en sujetos con COVID-19 moderada o severa, sin hallarse un claro efecto protector. Respecto a la necesidad de ventilación mecánica y la duración del ingreso en esta misma población, Murai *et al.*¹² mostraron una tendencia no significativa a un beneficio del suplemento con colecalfiferol en el primer caso y ningún efecto en términos de reducción de la estancia media hospitalaria. Como ya se ha reflejado en la tabla 1, Entrenas-Castillo *et al.*¹¹, observaron una reducción significativa del ingreso en UCI con su pauta de calcifediol, mientras que Murai *et al.*¹², mostró una tendencia no significativa hacia el mismo efecto beneficioso con colecalfiferol. Los autores de la revisión vuelven a señalar la heterogeneidad y la diferente metodología, tipo de suplemento, pauta, etc., entre los distintos trabajos, por lo que concluyen que la evidencia de un potencial beneficio de la suplementación con vitamina D en pacientes con COVID-19 es incierta en el momento actual. Están en marcha varios ensayos clínicos que permitirán dar respuesta a las preguntas abiertas respecto a la utilidad de la suplementación con vitamina D tanto en la prevención como en el tratamiento de la COVID-19 en distintos grupos poblacionales (clinicaltrials.gov).

CONCLUSIONES

De acuerdo con los datos disponibles hasta el momento, la suplementación con vitamina D podría tener un efecto beneficioso en la evolución de la COVID-19, aunque el nivel de evidencia de los estudios es insuficiente para sacar conclusiones sólidas al respecto. La COVID-19 grave afecta particularmente a las personas con alto riesgo de deficiencia de vitamina D (ancianos, sujetos institucionalizados, personas obesas y pacientes con comorbilidades), por lo que se deben promover políticas institucionales dirigidas a lograr niveles adecuados de 25(OH)D en estas poblaciones. En espera de los ensayos clínicos en curso con la adecuada metodología, se puede considerar el tratamiento con suplementos de vitamina D en pacientes con COVID-19 y deficiencia de vitamina D.

Tabla 1. Estudios publicados sobre el empleo de suplementos de vitamina D en pacientes con COVID-19

Autor (ref.)	Tipo estudio	N I/C	Edad I/C	Población diana (COVID-19)	Tipo vitamina D	Objetivo primario	Resultados	Ajuste por confusores	Notas
Entrenas-Castillo ¹¹	Ensayo clínico piloto, aleatorizado, abierto, grupos paralelos, doble enmascaramiento	76 50/26	53±10	Hospital (neumonía)	Calcifediol 0,532 mg día 0 y 0,266 mg días 3 y 7 y luego semanal hasta alta o ingreso en UCI	Ingreso UCI	1/50 (2%) vs. 13/26 (50%) OR 0,03 (0,003-0,25)	DM2, HTA	Más HTA y DM en controles. No doble ciego. No poder para valorar mortalidad

Tabla 1. Estudios publicados sobre el empleo de suplementos de vitamina D en pacientes con COVID-19 (cont.)

Autor (ref.)	Tipo estudio	N I/C	Edad I/C	Población diana (COVID-19)	Tipo vitamina D	Objetivo primario	Resultados	Ajuste por confusores	Notas
Murai ¹²	Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado doble ciego grupos paralelos controlado con placebo	235 119/118	56±14/ 56±15	Hospital (moderado-grave)	200.000 UI colecalciferol	Estancia media Mortalidad	HR 1,07 (0,82-1,39) 9/119 (7,6%) vs 6/118 (5,1%)	Artralgias, HTA, DM2, odinofagia, niveles de PTH y creatinina	Mortalidad objetivo secundario preespecificado
Lakki-reddy ¹³	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, grupos paralelos, abierto	87 44/93	45±13	Hospital (leve-moderado)	Colecalciferol 60.000 UI/día/8 días si IMC 18-25 Kg/m ² o durante 10 días si IMC >25 Kg/m ²	Mortalidad Marcadores inflamatorios	2/44 (4,5%) vs. 5/43 (11,6%) Reducción de marcadores inflamatorios	NE	Estudio piloto
Sabico ¹⁴	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico	73 35/38	54±12/ 46±15	Leve-moderado	5.000 vs 1.000 UI colecalciferol durante 14 días	Tiempo recuperación síntomas	Tos: 6,2±0,8 vs 9,1±0,8 (p=0,007) Ageusia: 11,4±1 vs 16,9±1,7 (p=0,035)	Edad, sexo, IMC, Dímero D	Excluidos COVID-19 grave Solo incluidos si niveles 25OHD <50 nmol/l
Rastogi ¹⁵	Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo	40 16/24	NE	Leve o asintomático	Colecalciferol 60.000 UI/día/7 días y luego semanal si niveles de 25OHD>50 ng/ml o 60.000 UI/día/7 días más si niveles de 25OHD <50 ng/ml	% negatividad RNA viral Marcadores inflamatorios	10/16 (62,5%) vs 5/24 (20,8%) (p=0,018)	NE	Utilidad en el aclaramiento del RNA del SARS-CoV2 Solo incluye sujetos con niveles basales de 25OHD <20 ng/ml
Annweiler C ¹⁶	Cuasi-experimental retrospectivo	66 9/57	88±9/ 87±7	Residencia ancianos	80.000 UI colecalciferol en el mes o la semana previa al diagnóstico	Mortalidad	10/57 (17,5%) vs. 5/9 (55,6%) HR 0,11 (0,03-0,48)	Edad, sexo, medicamentos/día, estado nutricional y funcional, corticoides, HCQ, antibióticos, ingreso por COVID-19	Menor mortalidad en el grupo que recibía colecalciferol en el año previo, pero no tras el diagnóstico

Tabla 1. Estudios publicados sobre el empleo de suplementos de vitamina D en pacientes con COVID-19 (cont.)

Autor (ref.)	Tipo estudio	N I/C	Edad I/C	Población diana (COVID-19)	Tipo vitamina D	Objetivo primario	Resultados	Ajuste por confusores	Notas
Annweiler G ¹⁷	Cuasi-experimental retrospectivo	77 Grupo (A): 29 Grupo (B): 16 Grupo (C) sin vitamina D: 32	88 (85-92)	Unidad geriátrica agudos	(A) 80.000-100.000 UI colecalciferol/2-3 meses o 50.000 UI/mes en el año previo (B) 80.000 UI a las pocas horas del diagnóstico	Mortalidad a 14 días	(A) HR 0,07 (0,01-0,61) (B) 0,37 (0-06-2,21)	Edad, sexo, score de capacidad funcional, estado nutricional, comorbilidades, HbA1c, tratamiento hospital (corticoides, antibióticos, fármacos para infección respiratoria)	Diferentes grupos y diferentes dosis de vitamina D Reducción de mortalidad solo en grupo A pero no en grupo B
Ling ¹⁸	Transversal	Cohorte primaria (A): 444 Cohorte validación (B): 542	74 (63-83) 76 (61-84)	Hospital SARS-CoV-2 +	(A) Colecalciferol 40.000 UI/día/7 días a 200.000 UI cada 2 semanas (B) 4.000UI/día a 50.000 UI semanales	Mortalidad	(A) OR 0.13 (0,05-0,35) (B) OR 0.38 (0,17-0,84)	Sexo, IMC, raza, DM2, niveles 25OHD	Muestreo oportunístico No todos tenían niveles de 25OHD
Giannini ¹⁹	Cohorte retrospectiva	91 36/55	73±13 74±13	Hospital	400.000 UI colecalciferol (200.000 UI día 0 y 200.000 UI día 1)	Ingreso UCI + Mortalidad	OR 0,45 (0,20-1,22)	Comorbilidades, "propensity score"	Resultado significativo al introducir en el modelo la "carga de comorbilidades"
Jevalikar ²⁰	Transversal	197 128/69	45±18/ 49±15	Hospital	Colecalciferol (dosis media de 60.000 UI)	Ingreso UCI Mortalidad	16/128 (12,5%) vs 13/69 (18,8%) 1/128 (0,8%) vs 3/69 (4,3%)	NE	Incluye 17 pacientes asintomáticos Pacientes con deficiencia de vitamina D (25OHD <20 ng/ml)
Hernández ⁴	Caso-control retrospectivo	216 19/197	60 (59-75)/61 (56-66)	Hospital (neumonía)	Colecalciferol 25.000 UI/mes (n=10); 5600 UI/semana (n=1) Calcifediol 0,266 mg/mes (n=8)	UCI Mortalidad	1/19 (5,3%) vs 50/197 (25,4%) 2/19 (10,5%) vs 20/197 (10,4%)	Edad, tabaco, HTA, DM2, enfermedad cardiovascular, IMC, niveles de calcio, filtrado glomerular, inmunosupresión, mes de determinación de 25OHD	Tamaño muestral pequeño Diferentes dosis de vitamina D Niveles de 25OHD significativamente más bajos en pacientes ingresados vs controles poblacionales

Tabla 1. Estudios publicados sobre el empleo de suplementos de vitamina D en pacientes con COVID-19 (cont.)

Autor (ref.)	Tipo estudio	N I/C	Edad I/C	Población diana (COVID-19)	Tipo vitamina D	Objetivo primario	Resultados	Ajuste por confusores	Notas
Cereda ²¹	Transversal	324 38/236	69±11/ 71±13	Enfermedad de Parkinson (n=105) Cuidadores (n=92) Hospital COVID+ (n=127)	Colecalciferol 25.000 UI/mes (800 UI/día en los 3 meses previos)	Ingreso Mortalidad hospitalaria	OR 1,30 (0,51-3,32) OR 1,78 (0,69-4,91)	Edad, sexo, IMC, Parkinson, comorbilidades	No cálculo tamaño muestral Posible sesgo selección
Lohia ²²	Cohorte retrospectivo multicéntrico	26/95 pacientes con 25OHD <20 ng/ml	64±15	4 Hospitales (COVID-19+)	Vitamina D (no se especifica tipo)	Ingreso en UCI Ventilación mecánica Mortalidad	OR 0,96 (0,35-2,59) OR 0,68 (0,22-2,13) OR 0,86 (0,26-2,80)	Edad, sexo, IMC, comorbilidades	No se especifica dosis ni duración del suplemento de vitamina D
Alcalá-Díaz ²³	Cohorte retrospectivo multicéntrico	537 79/458	67±16 7 /69±15	Hospital (neumonía)	Calcifediol 0,532 mg día 0 y 0,266 mg los días 3 y 7 y luego semanal hasta alta o ingreso en UCI	Mortalidad a 30 días	4/79 (5,1%) vs. 50/458 (19,6%) OR 0,16 (0,03-0,80)	Edad, sexo, tabaco, hospital, comorbilidades, fármacos	No aleatorizado No niveles basales de 25OHD
Cangiano ²⁴	Cohorte prospectivo	157 (98 COVID+)	89±7	Residencia ancianos	Colecalciferol 25.000 UI/15 días	Mortalidad	3/20 (15%) vs 39/78 (50%)	NE	Residentes de institución geriátrica Duración del tratamiento no especificada
Nogués ²⁵	Cohorte abierto	838 447/391	62±16/ 62±17	Hospital (neumonía)	Calcifediol 0,532 mg día 0 y 0,266 mg días 3, 7, 15 y 30	Ingreso UCI Mortalidad	20/447 (4,5%) vs 82/391 (21%) OR 0,13 (0,07-0,23) 21/447 (4,7%) vs 62/391 (15,9%) OR 0,21 (0,10-0,43)	Edad, sexo, niveles 25OHD, comorbilidad	No aleatorizado ni controlado con placebo



Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020; 12(7):2097.
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199-1207.
- Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(5):276-292.
- Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, et al. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(3):e1343-e1353.
- Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021; 104:58-64.
- Teshome A, Adane A, Girma B, Mekonnen ZA. The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2021;9:624559.
- Dramé M, Cofais C, Hentzien M, Proye E, Coulibaly PS, Demoustier-Tampère D, et al. Relation between Vitamin D and COVID-19 in Aged People: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021; 13(4):1339.
- 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*. 2021;28(5):647-654.
- Wang Z, Joshi A, Leopold K, Jackson S, Christensen S, Nayfeh T, et al. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Jun 23. doi: 10.1111/cen.14540. Epub ahead of print.
- Sulli A, Gotelli E, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, et al. Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2021; 13(3):717.
- Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, 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*. 2020;203:105751.
- Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:1053.
- Lakkireddy M, Gadiga SG, Malathi RD, Karra ML, Raju ISSVPM, Ragini, et al. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. *Sci Rep*. 2021;11:10641.
- Sabico S, Enani MA, Sheshah E, Aljohani NJ, Aldisi DA, Alotaibi NH, et al. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2021;13(7):2170.
- 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*. 2020 Nov 12: postgradmedj-2020-139065. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139065. Epub ahead of print.
- Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Eprevier C, Sabatier JM, Lafaie L, Célariet T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;204:105771.
- Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID quasi-experimental study. *Nutrients*. 2020;12(11):3377.
- Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong MF, et al. High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with COVID-19: a cross-sectional multicentre observational study. *Nutrients*. 2020;12:3799.
- Giannini S, Passeri G, Tripepi G, Sella S, Fusaro M, Arcidiacono G, et al. Effectiveness of in-hospital cholecalciferol use on clinical outcomes in comorbid COVID-19 patients: a hypothesis-generating study. *Nutrients*. 2021;13:219.
- Jevalikar G, Mithal A, Singh A, Sharma R, Farooqui KJ, Mahendru S, Dewan A, et al. Lack of association of baseline 25-hydroxyvitamin D levels with disease severity and mortality in Indian patients hospitalized for COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11:6258.
- Cereda E, Bogliolo L, Lobascio F, Barichella M, Zecchinelli AL, Pezzoli G, et al. Vitamin D supplementation and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients from the outbreak area of Lombardy. *Italy Nutrition*. 2021;82:111055.
- Lohia P, Nguyen P, Patel N, Kapur S. Exploring the link between vitamin D and clinical outcomes in COVID-19. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2021; 320:E520-E526.
- Alcala-Diaz JF, Limia-Perez L, Gomez-Huelgas R, Martin-Escalante MD, Cortes-Rodriguez B, Zambrana-Garcia JL, et al. Calcifediol treatment and hospital mortality due to COVID-19: a cohort study. *Nutrients*. 2021;13:1760.
- Cangiano B, Fatti LM, Danesi L, Gazzano G, Croci M, Vitale G, et al. Mortality in an Italian nursing home during COVID-19 pandemic: correlation with gender, age, ADL, vitamin D supplementation, and limitations of the diagnostic tests. *Aging*. 2020;12:24522-24534.
- Nogues X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M, Bouillon R, Arenas D, Pascual J, et al. Calcifediol treatment and COVID-19-related outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jun 7:dgab405. doi: 10.1210/clinem/dgab405. Epub ahead of print.
- Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis. *QJM*. 2021 May 19;114(3):175-181.
- Pal R, Banerjee M, Bhadada SK, Shetty AJ, Singh B, Vyas A. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2021 Jun 24:1-16. doi: 10.1007/s40618-021-01614-4. Epub ahead of print.
- Rawat D, Roy A, Maitra S, Shankar V, Khanna P, Baidya DK. Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(4):102189.
- da Rocha AP, Atallah AN, Aldrighi JM, Pires ALR, Dos Santos Puga ME, Pinto ACPN. Insufficient evidence for vitamin D use in COVID-19: A rapid systematic review. *Int J Clin Pract*. 2021 Jul 26:e14649. doi: 10.1111/ijcp.14649. Epub ahead of print.
- Grove A, Osokogu O, Al-Khudairy L, Mehrabian A, Zanganeh M, Brown A, et al. Association between vitamin D supplementation or serum vitamin D level and susceptibility to SARS-CoV-2 infection or COVID-19 including clinical course, morbidity and mortality outcomes? A systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(5):e043737.
- Wieland LS. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: Summary of a living Cochrane review. *Explore (NY)*. 2021;17(5):481-482.

Guías y recomendaciones de sociedades científicas e instituciones sanitarias sobre la infección por COVID-19 y vitamina D

Gómez de Tejada Romero MJ

Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla

INTRODUCCIÓN

La intervención de la vitamina D en la actividad del sistema inmune llevó a estudiar el efecto de dicha hormona sobre la infección por SARS-CoV-2 desde los inicios de la pandemia. Se realizaron estudios que ya han sido analizados en otros capítulos de esta monografía, pero también movió a algunas sociedades e instituciones científicas y sanitarias a realizar unas consideraciones y reflexiones al respecto, y a partir de ellas dar unas recomendaciones a la comunidad sanitaria. En este capítulo vamos a exponerlas resumidamente.

Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)

Como sociedad dedicada específicamente al estudio del metabolismo óseo y la osteoporosis y, por tanto, referencia nacional, era de obligado cumplimiento realizar un documento de posición¹ en el que se dieran a conocer las evidencias existentes hasta el momento respecto al papel de la vitamina D en el contexto de la COVID-19, y que se publicó en diciembre de 2020. Los expertos que realizaron el documento se plantearon las siguientes cuestiones:

1. ¿Existe una relación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de infección por coronavirus?
2. ¿Existe una explicación biológica de esta asociación?
3. ¿La administración de vitamina D a los individuos deficientes puede prevenir la infección o alterar su gravedad?
4. ¿Cuál es la relación riesgo/beneficio de su administración?

Las respuestas que se dieron, tras analizar los estudios publicados y sus resultados, fueron:

1. Aunque no todos los datos son uniformes, sí parece observarse una relación, no necesariamente causal, entre deficiencia de vitamina D y la incidencia y mortalidad por COVID-19.
2. La vitamina D puede jugar un efecto protector gracias a:
 - El mantenimiento de la integridad del epitelio.
 - La estimulación de la producción de péptidos antimicrobianos.
 - La reducción de la respuesta inflamatoria.
 - La modificación de la relación entre ECA/ECA2 al incrementar la expresión de ECA2.

3. 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, en ese momento, se desconoce el umbral de vitamina D que se debe alcanzar para conseguir el objetivo, 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.
4. A la espera de que se publiquen ensayos clínicos que confirmen o no su utilidad, la relación riesgo/beneficio podría ser favorable al empleo de vitamina D en uso compasivo (fuera de indicación) en la prevención y tratamiento de la COVID-19 en pacientes de riesgo, en los que podría ser razonable prevenir o tratar el déficit, dado el efecto beneficioso conocido sobre inmunidad e infecciones respiratorias.

International League of Associations for Rheumatology (ILAR)

La Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología publicó en abril de 2020 un documento² en el que se analizó, desde el punto de vista del reumatólogo, aquellos potenciales objetivos para el tratamiento de la COVID-19.

Tras hacer una breve introducción sobre la epidemiología de la enfermedad, los factores de riesgo para una COVID-19 grave y las manifestaciones clínicas que pueden simular otras enfermedades reumáticas, los autores se centran en los fármacos potencialmente útiles para su tratamiento. Entre ellos, abordan el tratamiento con



suplementos de vitamina D. Consideran que es razonable pensar que la vitamina D puede potenciar la inmunidad y ayudar al organismo en su lucha contra la COVID-19 y sus efectos agresivos en todos los órganos y sistemas. Así, en sujetos con deficiencia de vitamina D confirmada por laboratorio, particularmente ancianos, obesos, los de piel oscura y los que viven en latitudes altas, debería considerarse el tratamiento con altas dosis de vitamina D.

Los expertos plantean que, debido a sus efectos protectores, en sujetos en riesgo 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) vitamina D por encima de 50 ng/ml (125 nmol/l) podría sustancialmente reducir la incidencia y severidad de la 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.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

El Instituto Nacional para la Calidad de la Sanidad y de la Asistencia del Reino Unido publicó sus guías breves sobre COVID-19 y vitamina D el 17 de diciembre de 2020³. En ellas se dan una serie de recomendaciones sobre la necesidad de mantener unos niveles de vitamina D adecuados en la población, especialmente debido a los periodos de confinamientos que impidieron mayoritariamente la exposición solar. Pero también lanza recomendaciones destinadas a los investigadores para que se profundice en el papel preventivo y terapéutico de la vitamina D en la COVID-19.

Entre sus recomendaciones destacamos:

1. Se debe alentar a la población (adultos, jóvenes y niños de más de 4 años de edad; incluidas embarazadas) a mantener la salud ósea y muscular si la exposición solar es deficiente (por la razón que sea) mediante la toma diaria de suplementos de vitamina D (400 UI al día) durante todo el año. Igualmente deberían tomarlos, independientemente de la exposición solar, las personas de piel muy oscura debido a su baja producción de vitamina D a partir del sol; los bebés desde el nacimiento hasta el año de edad (en dosis de entre 340 a 400 UI) si son lactantes o toman fórmulas no fortificadas con vitamina D; los niños de 1 a 4 años; aquellas personas cuya condición médica implique una menor producción de vitamina D.
2. En los meses de otoño-invierno (los que correspondan en cada hemisferio), estos suplementos deberían tomarse debido a la poca producción de vitamina D en estas épocas (toda la población).
3. No se debe ofrecer únicamente suplementos de vitamina D 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.

Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG)

La SEGG publicó más recientemente (en febrero de 2021) un documento de posición⁴ en el que se analizó el papel de la vitamina D como modulador de la inmunidad, centrándose después en sus posibles acciones en la COVID-19. Hacen una revisión de los estudios publicados hasta el momento, y a partir de ellos realizan las siguientes recomendaciones destinadas a los pacientes ancianos hospitalizados por la COVID-19:

1. La vitamina D debe administrarse diariamente hasta que se alcancen los niveles adecuados, y mantenerlos durante la estancia hospitalaria, ya que la vitamina D se comporta como un reactante de fase aguda negativo y puede producirse un consumo por parte del paciente durante el curso de la infección.
2. A pesar de que no hay evidencias respecto a las dosis específicas en ancianos, recomiendan una estandarización de las mismas. En primer lugar, hay que determinar los niveles de vitamina D en el momento de la admisión hospitalaria, y, si es necesario, suplementar con vitamina D, sugiriendo un protocolo propio basado en las opiniones de los expertos. Indican las dosis tanto de colecalciferol como de calcidiol recomendadas. La administración de colecalciferol está recomendada en cualquier situación, independientemente de los niveles basales de 25(OH) vitamina D, e incluso en ausencia de determinación analítica. Sin embargo, calcidiol sólo está recomendado si en el momento del diagnóstico de COVID-19 disponemos de determinación de niveles y, además, estos se encuentran por debajo de 20 ng/ml. En caso de obesidad o malabsorción deberían considerarse dosis más altas de las que recomiendan los autores.
3. El objetivo del tratamiento con vitamina D debe ser alcanzar lo más rápidamente posible los niveles adecuados de 25(OH) vitamina D y mantenerlos durante al menos 3 meses.
4. Por último, 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.

Vitamin D for all

No podemos dejar de referir en este capítulo una carta abierta que se publicó a finales de 2020⁵, 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.

Con el fin de optimizar los niveles de 25 (OH) vitamina D por encima de los 30 ng/ml en la población adulta, los expertos recomiendan una ingesta de 4.000 UI/día de colecalciferol (o al menos 2.000 UI) sin necesidad de realizar una determinación de niveles, dado que esta cantidad está ampliamente reconocida como segura por autoridades regulatorias internacionales tales como la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (*European Food Safety Authority*, EFSA).

CONCLUSIÓN

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.



Conflicto de intereses: La autora declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pérez Castrillón JL, Casado E, Corral Guadino L, Gómez Alonso C, Peris P, Riancho JA. COVID-19 y vitamina D. Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2020;12(4):155-9.
2. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol.* 2020;39:2055-62.
3. COVID-19 rapid guideline: vitamin D. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Dec 17. www.nice.org.uk/guidance/ng187.
4. Tarazona-Santabalbina FJ, Cuadra L, Cancio JM, Roca Carbonell F, Pérez-Castejón Garrote JM, Casas-Herrero A, et al. Suplementos de vitamina D para la prevención y el tratamiento de la COVID-19: declaración de posición de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2021;56(3):177-82.
5. Over 200 Scientists & Doctors Call for Increased Vitamin D Use To Combat COVID-19. <https://vitamindforall.org/letter.pdf>. Consultado en: Octubre 2021.

