

## ■ ARTÍCULO DE REVISIÓN

### **Análisis del papel de la vitamina D en la defensa inmunitaria contra la COVID-19 en los adultos mayores**

#### **Analysis of the role of vitamin D in the immune defense against COVID-19 in older adults**

**Adriana Beatriz Pedreáñez Santana**<sup>1</sup> 

**Nelson Enrique Muñoz Castelo**<sup>2</sup> 

**Diego Mauricio Tene Salcan**<sup>3</sup> 

**Jorge Guillermo Robalino Congacha**<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis, Cátedra de Inmunología. Maracaibo, Venezuela.

<sup>2</sup>Universidad Nacional del Chimborazo. Facultad de Ciencias de la Salud. Riobamba. Ecuador.

<sup>3</sup>Laboratorio Clínico del Hospital General IESS. Riobamba. Ecuador.

<sup>4</sup>Instituto de Ginecología y Osteoporosis INGINOST. Riobamba. Ecuador.

## **RESUMEN**

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) fue anunciada como una pandemia mundial por la Organización Mundial de la Salud el 11 de febrero de 2020. A partir de ese momento han surgido desafíos con respecto a cómo apoyar de manera óptima el sistema inmunitario en la población en general, y especialmente en los adultos mayores. Existen muchas evidencias de que la gravedad de las infecciones por SARS-CoV-2 varía ampliamente con la edad, siendo generalmente más severa en los ancianos. Una respuesta inmunitaria óptima depende de una dieta y nutrición adecuadas para contrarrestar adecuadamente la infección. Varios estudios han demostrado la importancia de la vitamina D como un factor clave en la regulación de las respuestas inmunitarias. En esta revisión, analizamos el papel de la vitamina D en la respuesta inmunitaria durante la infección por SARS-CoV-2 con especial énfasis en los adultos mayores.

**Palabras claves:** envejecimiento, COVID-19, inflamación, vitamina D, infecciones por coronavirus, sistema inmunológico

## **ABSTRACT**

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) was announced as a global pandemic by the World Health

---

**Artículo recibido:** 27 febrero 2021    **Artículo aceptado:** 20 marzo 2021

### **Autor correspondiente:**

Adriana Pedreáñez. PhD

Correo electrónico: [apedreanez@gmail.com](mailto:apedreanez@gmail.com)

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

Organization on February 11, 2020. From that moment, challenges have arisen regarding how to optimally support the immune system in the general population, and especially in older adults. There is much evidence that the severity of SARS-CoV-2 infections varies widely with age, being generally more severe in the elderly. An optimal immune response depends on proper diet and nutrition to adequately counter the infection. Several studies have shown the importance of vitamin D as a key factor in regulating immune responses. In this review, we analyze the role of vitamin D in the immune response during SARS-CoV-2 infection with special emphasis on older adults.

**Keywords:** aging, COVID-19, inflammation, vitamin D, coronavirus infections, immune system

## INTRODUCCIÓN

A finales de 2019, un nuevo coronavirus originalmente llamado (nCoV-2019), comenzó a circular por todo el mundo. Más tarde fue reclasificado como (SARS-CoV-2). La enfermedad resultante causada por este microorganismo se denominó posteriormente enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)<sup>(1)</sup>.

El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales principales: la proteína S (espícula), la proteína E (envoltura), la proteína M (membrana) y la proteína N (nucleocápside). La proteína S de la espícula, es la responsable de la unión del virus a las células del hospedador, y por lo tanto, es la proteína determinante del tropismo del virus. El SARS-CoV-2 utiliza como receptor la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) para invadir e infectar las células<sup>(2)</sup>.

Al igual que los otros coronavirus respiratorios, el SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de gotitas respiratorias. Las características clínicas son variadas, y pueden manifestarse desde una infección asintomática hasta una neumonía leve a severa<sup>(3)</sup>. Los síntomas habituales de la COVID-19 incluyen fiebre, tos seca, dificultad para respirar y dolor muscular. Algunos pacientes pueden presentar dolor de garganta, rinorrea, dolor de cabeza y en menor medida, diarrea, náuseas, vómitos, pérdida del olfato y el gusto<sup>(4)</sup>. Generalmente, muchos de los pacientes presentan síntomas respiratorios leves. Sin embargo, los adultos mayores y los pacientes con comorbilidades subyacentes pueden desarrollar cuadros de mayor gravedad como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y el síndrome de tormenta de citocinas, lo que podría conducir a la muerte<sup>(5)</sup>.

Al principio del brote de SARS-CoV-2 se observó, que los adultos mayores representaban un número desproporcionado de casos graves y muertes debido a la COVID-19. En la actualidad, la edad avanzada se considera uno de los principales factores de riesgo para las complicaciones de esta enfermedad.

Se ha descrito que la vitamina D es un metabolito importante en la regulación de las respuestas inmunitarias<sup>(6)</sup>. Al respecto, se ha encontrado que la deficiencia de vitamina D ocurre con mayor frecuencia en pacientes ancianos en donde los niveles deficitarios de ésta se han asociado con un aumento en la concentración de citocinas proinflamatorias y un riesgo significativamente mayor de neumonía e infecciones virales del tracto respiratorio superior<sup>(7)</sup>.

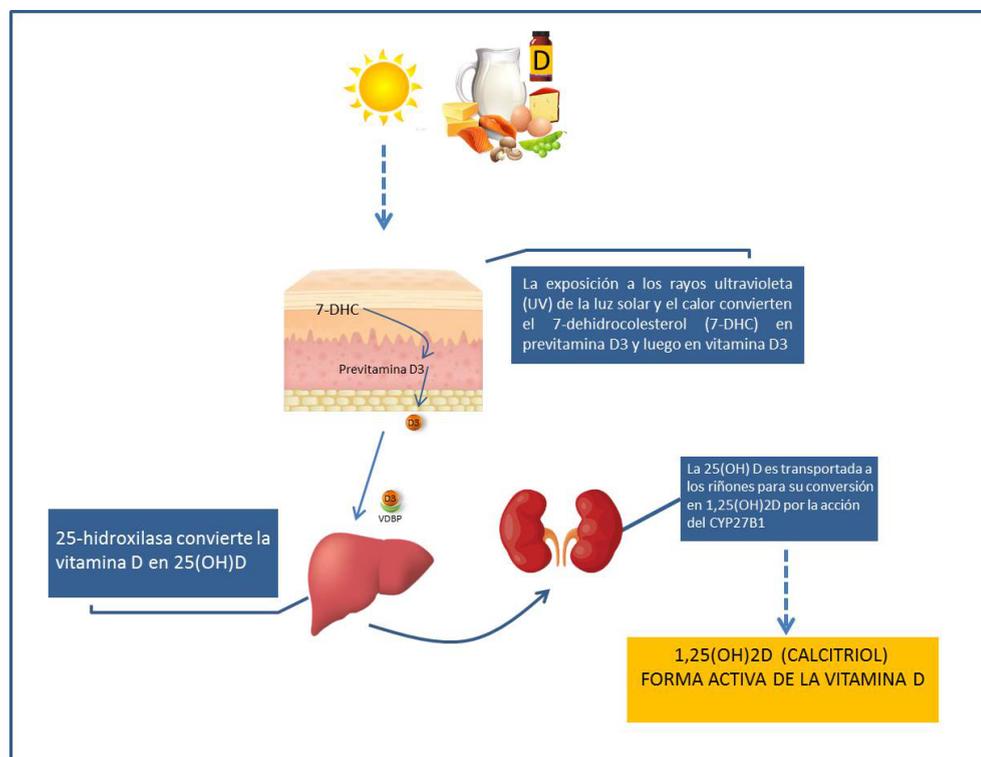
Adicionalmente, la deficiencia de vitamina D se ha relacionado con un aumento de los episodios trombóticos, presentes con frecuencia en COVID-19 severo<sup>(7)</sup>. Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es analizar el papel de la vitamina D en la exacerbada respuesta inflamatoria y por consiguiente en la severidad de la infección por SAR-CoV-2 que se observa en los adultos mayores.

## METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la literatura biomédica. Las diferentes fuentes consultadas fueron revisadas por 4 investigadores de forma independiente. Para la elaboración del análisis se realizó una búsqueda de artículos publicados desde diciembre de 2019 hasta diciembre de 2020 en las siguientes bases de datos: Medline (PubMed), Scopus, Embase, Cochrane Library y Science Direct. Las palabras clave utilizadas de forma individual o combinadas para dicha búsqueda fueron (vitamina D, envejecimiento, adultos mayores, COVID-19, SAR-CoV-2, respuesta inmunitaria, inflamación/vitamin D, aging, older adults, COVID-19, SAR-CoV-2, immune response, inflammation). Las búsquedas en bases de datos electrónicas combinadas y duplicadas se eliminaron. Se revisaron meta análisis, estudios observacionales, artículos de revisión y guías clínicas. Para evaluar la calidad de la evidencia solo se tuvieron en cuenta los artículos originales.

## PAPEL DE LA VITAMINA D EN EL CONTROL DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS

La vitamina D es una hormona esteroidea, producida de manera endógena por el efecto de la radiación ultravioleta en la piel o disponible a partir de fuentes alimenticias exógenas o suplementos dietéticos. La piel es la principal fuente natural de síntesis de vitamina D. Como se puede observar en la Figura 1, la exposición a los rayos ultravioleta (UV) de la luz solar y el calor, convierten al 7-dehidrocolesterol (7-DHC) en previtamina D<sub>3</sub> y posteriormente en vitamina D<sub>3</sub> <sup>(7)</sup>. Para ejercer sus funciones biológicas, la vitamina D debe primero activarse metabólicamente, por lo cual, la vitamina D<sub>3</sub> unida a una proteína transportadora conocida como VDBP (Vitamin D binding protein) viaja al hígado donde es hidroxilada para formar el metabolito 25(OH)D por acción de la enzima *CYP2R1*, una 25-hidroxilasa. Posteriormente el 25(OH)D es convertido en el metabolito hormonal 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol) en los riñones por acción de la enzima *CYP27B1* una ( $\alpha$ -1-hidroxilasa) (Figura 1) <sup>(8)</sup>.



**Figura 1.** El metabolismo de la vitamina D. La vitamina D se obtiene principalmente de los alimentos y por la exposición a la luz solar y el calor. Los rayos UV alteran la 7-DHC presente en la piel a pre-vitamina D<sub>3</sub> y posteriormente a vitamina D<sub>3</sub>, la cual luego se dirige al hígado unida a la proteína (VDBP) donde es hidroxilada para formar 25(OH)D. Posteriormente, la 25(OH) D es transportada a los riñones para su conversión en 1,25(OH)<sub>2</sub>D por la acción de la enzima CYP27B1. **Fuente:** elaboración propia

La mayor parte del efecto biológico de la vitamina D es debido al calcitriol y el mecanismo de acción de este, implica la regulación de la expresión de ciertos genes en tejidos específicos. Esta actividad está mediada por el receptor nuclear de la vitamina D (VDR), una proteína de unión al ADN que interactúa directamente con las secuencias reguladoras cerca de los genes diana. Luego de la unión de la vitamina D al VDR, éste se heterodimeriza con el receptor retinoico X (RXR) para posteriormente unirse a elementos de respuesta de la vitamina D (VDREs) en la región promotora de los genes blanco<sup>(9)</sup> (Figura 2).

El VDR es expresado por varios tipos de células inmunitarias, incluidos: monocitos, macrófagos, linfocitos B y T, así como células dendríticas<sup>(10)</sup>. Además, la enzima  $\alpha$ -1-hidroxilasa se expresa en la mayoría de estas células, las cuales producen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  con efectos autocrinos y/o paracrinos y se ha sugerido, que dicha producción local tiene un papel importante en la modulación de las respuestas inmunitarias<sup>(11)</sup>. Adicionalmente, se sabe que la producción de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  en dichas células está impulsada por afecciones inflamatorias<sup>(12)</sup>. Por lo tanto, los genes diana regulados por la vitamina D no se limitan a aquellos involucrados en la homeostasis mineral (mantenimiento de la salud ósea y el metabolismo del calcio o el fósforo) lo que constituye su función clásica, sino que además incluye genes que están vinculados a procesos biológicos asociados con el sistema inmunitario.

La inflamación elevada es un factor de riesgo importante para la COVID-19. De hecho, gran parte de la patogenia que rodea a la infección por SARS-CoV-2 implica la liberación de una importante cantidad de citocinas proinflamatorias (Síndrome de tormenta de citocinas). Por lo tanto, es útil examinar el papel de la vitamina D en la modulación de dicha respuesta.

Varios estudios abordan el papel de la vitamina D en la regulación de las respuestas inmunitarias ante procesos infecciosos<sup>(13)</sup>. En este sentido, se ha señalado la importancia de micronutrientes específicos, incluidas las vitaminas en cada etapa de la respuesta inmunitaria. Las cantidades adecuadas son esenciales para asegurar el correcto funcionamiento de las barreras físicas y las células inmunitarias. Ciertas poblaciones tienen una ingesta dietética de micronutrientes inadecuada y las situaciones con mayores necesidades (p. Ej., personas de la tercera edad con poca movilidad y problemas de malabsorción) reducen aún más las reservas dentro del cuerpo. Aunque existen datos contradictorios, la evidencia disponible indica que la suplementación con múltiples micronutrientes con funciones de apoyo inmunológico puede modular la función inmunológica y reducir el riesgo de infección. En este sentido, la vitamina D es uno de los micronutrientes con mayor evidencia de apoyo inmunológico. Al respecto, se ha descrito que la vitamina D actúa en tres niveles principalmente: barrera física, inmunidad innata e inmunidad adaptativa<sup>(14,15)</sup>.

En cuanto a su efecto sobre la barrera física, la vitamina D incrementa la expresión de cadherinas, que son glicoproteínas transmembrana responsables de las uniones célula-célula necesaria para mantener la integridad de los tejidos animales<sup>(16)</sup>.

Por otra parte debido a que el VDR se encuentra expresado en varias células del sistema inmunitario, la vitamina D ejerce un efecto inmunomodulador pudiendo disminuir la expresión de genes proinflamatorios como (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) e IL-12), principalmente a través de la regulación de la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B. Así mismo, la vitamina D se ha implicado en la regulación de la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno, favoreciendo el aumento de los niveles de glutatión intracelular<sup>(17)</sup>. El efecto inmunomodulador de la vitamina D incluye además la inducción de la producción de citocinas anti-inflamatorias como la IL-10<sup>(18)</sup>.

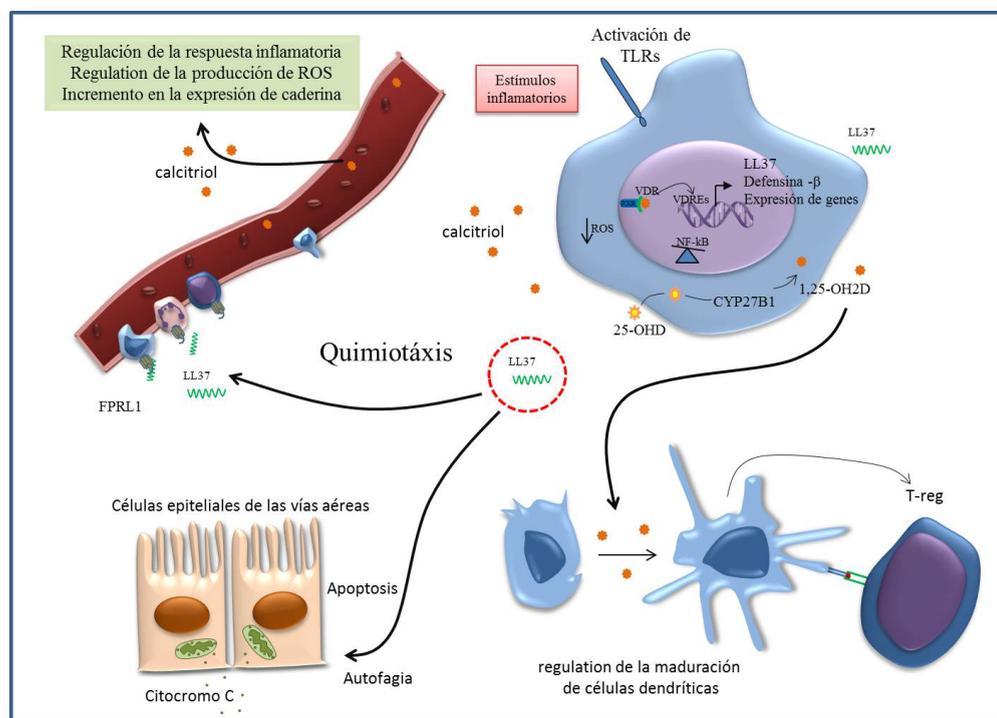
El incremento en la expresión del VDR y de la enzima  $\alpha$ -1-hidroxilasa en las células inmunitarias puede ocurrir en respuesta a la activación de receptores de reconocimiento de patrones como los receptores tipo Toll (TLR) y el receptor tipo NOD (NLR). Esto podría controlar la producción de citocinas proinflamatorias por parte de los macrófagos, aumentar la actividad de autofagia de los mismos y la generación de péptidos antimicrobianos como la catelicidina y la  $\beta$ -defensina<sup>(19)</sup>. La catelicidina humana (LL37) ejerce un efecto quimiotáctico después de unirse al receptor del péptido formilo tipo -1 (FPRL1), expresado en células inmunitarias como (neutrófilos, monocitos, macrófagos y células T) atrayéndolas al sitio de la infección<sup>(20)</sup> (Figura 2).

Por otra parte, aunque la función antimicrobiana de la catelicidina es crucial, ésta proteína tiene otros roles que incluyen la inducción de una variedad de citocinas proinflamatorias y la promoción del aclaramiento de patógenos respiratorios mediante la inducción de apoptosis y autofagia de células epiteliales infectadas. En este sentido, LL37 puede promover la apoptosis a través de la despolarización de la membrana mitocondrial y la liberación de citocromo c.<sup>(21)</sup> En este contexto, el potencial antiviral de las catelicidinas ha sido demostrado contra diferentes virus respiratorios incluyendo, el virus de la influenza<sup>(22)</sup> y los rinovirus<sup>(23,24)</sup>.

Otra propiedad relevante de la vitamina D en la defensa contra las infecciones virales, es su capacidad para promover la autofagia, un proceso esencial para el mantenimiento de la homeostasis celular a través de la encapsulación de la membrana intracelular de organelos dañados y proteínas deterioradas. Además, es un mecanismo esencial por el cual las células se enfrentan a los virus. La encapsulación autofágica de partículas virales produce el empaquetamiento y la posterior degradación lisosómica, un paso clave en el proceso de presentación de antígenos a los linfocitos T<sup>(25)</sup>.

Por lo tanto, la vitamina D posee un papel relevante, no sólo en las respuestas inmunitarias innatas sino además, en la modulación de las respuestas inmunitarias adaptativas. Como se sabe, las respuestas adaptativas son iniciadas por células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas, células B y los macrófagos, las cuales son capaces de inducir un amplio repertorio de respuestas, así como la naturaleza y duración de las mismas. El tipo de célula T activada (CD4 o CD8), o dentro de la clase de células T colaboradoras (Th1, Th2, Th17, Treg), depende del contexto en el cual se presenta el antígeno, la célula que lo presenta y su entorno<sup>(26)</sup>. En este sentido, se ha descrito que el tratamiento de células dendríticas con  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  puede inducir la generación de células T reguladoras (Treg)<sup>(27)</sup>. Las cuales son fundamentales para la inducción de la tolerancia inmunitaria y probablemente desempeñen un papel clave en la prevención de la tormenta de citocinas asociada con la enfermedad respiratoria grave causada por infecciones virales<sup>(28)</sup>.

La característica central de la respuesta inmunitaria adaptativa es su elevada especificidad, aunque, tarda más en desarrollarse y proporciona una respuesta poderosa contra los organismos invasores. Sin embargo, si no se controla, esta respuesta también puede ser destructiva. La Vitamina D, a través de su metabolito activo  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , regula la inmunidad adaptativa limitando la maduración de las células dendríticas, limitando su capacidad para presentar antígeno a las células T y desplazando el perfil de las células T de los subconjuntos proinflamatorios Th1 y Th17 a los subconjuntos Th2 y Treg, que inhiben los procesos proinflamatorios<sup>(29-31)</sup>.



**Figura 2.** Efecto de la vitamina D sobre respuesta inmunitaria. La forma metabólicamente activa de la vitamina D, se une a su receptor nuclear (VDR) para activar o suprimir genes relacionados con la respuesta inflamatoria en diferentes células del sistema inmunitario. La vitamina D puede inducir la producción de péptidos antimicrobianos como la LL37 y defensina beta. La LL37 a su vez puede actuar promoviendo la apoptosis y la autofagia en células epiteliales de las vías aéreas. Así como la quimiotaxis de células inmunitarias. Estímulos inflamatorios como la presencia de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMs) pueden unirse a receptores de reconocimiento (Receptores Toll y NOD) y estimular la expresión del VDR. La vitamina D también puede regular las respuestas inmunitarias adaptativas, regulando los mecanismos de presentación antigénica y modificando el perfil de células T. **Fuente:** elaboración propia.

## VITAMINA D, ENVEJECIMIENTO Y SEVERIDAD DE LA COVID-19

La mayoría de los datos experimentales sobre los cambios inmunitarios durante el envejecimiento muestran una disminución de muchos parámetros en comparación con los sujetos jóvenes sanos. En este sentido, se ha descrito el envejecimiento como un fenómeno complejo que conduce a numerosos cambios en los sistemas fisiológicos del cuerpo <sup>(32)</sup>. Uno de los cambios más importantes llamado inmunosenescencia, ocurre en el sistema inmunitario. La inmunosenescencia comprende los cambios en la inmunidad innata y adaptativa, estando además asociada con una inflamación de bajo grado llamada envejecimiento inflamatorio. También se relaciona con la aparición de enfermedades crónicas propias de los adultos mayores que incluyen enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, cáncer y diabetes mellitus tipo 2. El origen de esta inflamación no se conoce con certeza, pero se han sugerido varios factores que contribuyen, como cambios asociados a la respuesta inmunitaria, estimulación antigénica crónica, modificaciones macromoleculares endógenas y la presencia de células senescentes que exhiben un fenotipo secretor asociado a la senescencia <sup>(32)</sup>.

Las modificaciones en el sistema inmunitario durante el envejecimiento incluyen, alteraciones en las funciones de las células T, más precisamente la disminución en el número de células T vírgenes y el aumento en el número de células T de memoria, lo que ha sido considerado la principal explicación del aumento en la incidencia de infecciones y cáncer en los ancianos <sup>(32)</sup>. Además, como se mencionó

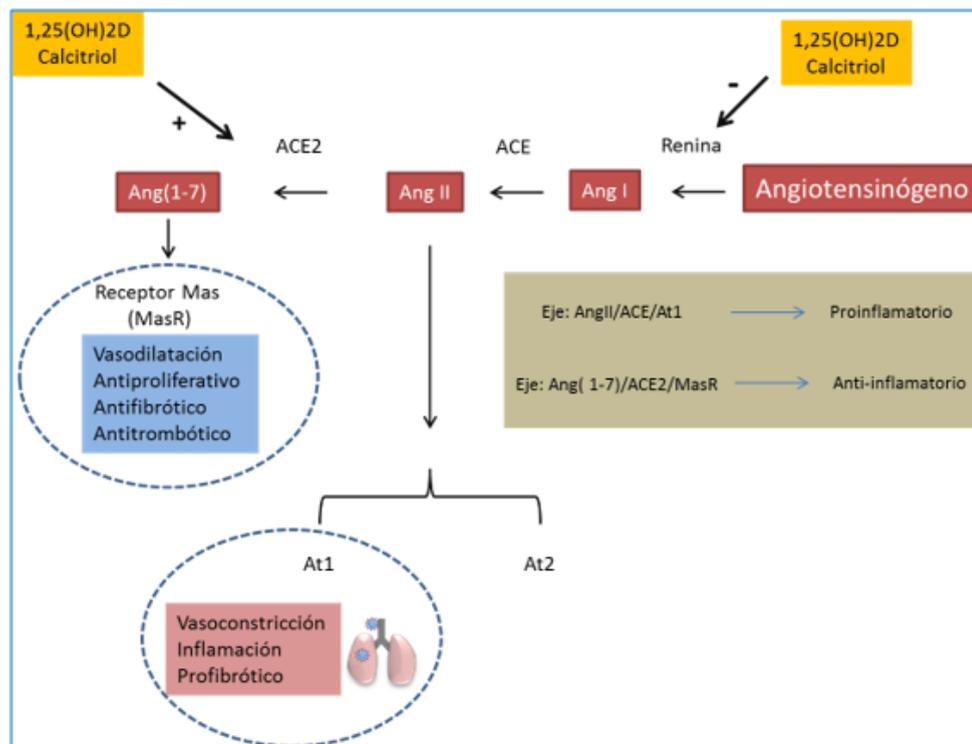
previamente, con el envejecimiento el sistema inmunitario parece mantener un leve estado inflamatorio sostenido, y dado que la regulación por parte de las moléculas antiinflamatorias es baja o no existe en algunos adultos mayores, esta inflamación crónica se vuelve perjudicial.

En resumen, la respuesta inmunitaria disminuye con el envejecimiento debido a la reducción de la producción de células B y T en la médula ósea y el timo, la disminución de la función de los linfocitos maduros en los tejidos linfoides secundarios, la alteración de la función de las células B y la comunicación comprometida entre las inmunidades innatas y adaptativas, son en conjunto, cambios relacionados con la edad que afectan al sistema inmunitario. La inmunosenescencia comprende los principales cambios que ocurren durante el envejecimiento como resultado de la acumulación de defectos celulares, moleculares y de fenómenos involutivos (como la involución tímica) que ocurren de manera concomitante con una hiperestimulación de la inmunidad innata y adaptativa (acumulación de clones expandidos de memoria y células T efectoras, contracción del repertorio de receptores de células T y activación progresiva de los macrófagos), lo que resulta en un estado de inflamación crónica de bajo grado <sup>(33)</sup>.

Por otra parte, los adultos mayores tienen una elevada tendencia a sufrir de deficiencia de vitamina D. Esto puede deberse a una disminución en la concentración de 7-dehidrocolesterol en la epidermis y a una reducida respuesta a la luz ultravioleta, lo que resulta en una disminución del 50% en la formación de previtamina D<sub>3</sub>, a la falta de exposición a la luz solar o a una ingesta dietética deficiente <sup>(34)</sup>. Adicionalmente, se ha demostrado que durante el envejecimiento existe un descenso en la producción renal de vitamina D debido a una disminución en la actividad de la enzima renal 1- $\alpha$ -hidroxilasa lo que trae como consecuencia una capacidad alterada del riñón envejecido para sintetizar el metabolito 1,25(OH)<sub>2</sub>D <sup>(35)</sup>.

La deficiencia de vitamina D se ha asociado con diversas enfermedades inflamatorias relacionadas con el envejecimiento, incluida la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, la esclerosis múltiple, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión, la diabetes mellitus y el cáncer <sup>(36)</sup>. Además, se ha descrito que existe una correlación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de padecer infecciones del tracto respiratorio como la COVID-19 <sup>(37,38)</sup>.

Por otro lado, el SARS-CoV-2 agente causal de la COVID-19, se une a las células del hospedador, a través del receptor ACE-2. En este sentido, se ha descrito el rol de la vitamina D como un modulador endocrino negativo del Sistema Renina – Angiotensina (SRA) capaz de inhibir la expresión y generación de renina. Pudiendo inducir la actividad del eje ACE-2/Ang-(1-7)/MasR e inhibiendo el eje ACE/Ang II/AT1R, lo que aumenta la expresión y concentración de ACE-2, MasR y Ang- (1-7) lo cual sugiere un posible papel protector contra la lesión pulmonar aguda y el SDRA, y establece un enfoque terapéutico potencial para combatir la COVID-19 y el SDRA inducido <sup>(39)</sup> (Figura 3).



**Figura 3.** Efecto de la vitamina D sobre el sistema renina-angiotensina en la infección por SAR-CoV-2. Las reacciones inflamatorias locales o sistémicas pueden activar el SRA y la ECA, generando así angiotensina II, que a través de su receptor (AT1) es capaz de inducir daño pulmonar. Durante la invasión del SARS-CoV-2, la ECA2 disminuye su expresión en las células epiteliales alveolares de tipo II, lo que genera una disminución en la conversión de Ang II en Ang (1-7). Esto impide la acción protectora de la Ang (1-7) al actuar sobre su receptor (Mas R). El complejo formado por 1,25(OH)<sub>2</sub>D/VDR es un potente regulador negativo del sistema renina-angiotensina (SRA) que inhibe la renina y el eje ECA/AngII/AT1R e induce la actividad del eje ECA2/Ang-(1-7)/MasR. (Ang I: angiotensina I. Ang II: angiotensina II. Ang-(1-7): angiotensina I-7. MasR, receptor acoplado a proteína G Mas. AT1R y AT2R, receptor de angiotensina II 1 y 2). **Fuente:** elaboración propia

En otro contexto, las complicaciones trombóticas son comunes en pacientes con COVID-19. En relación a esto, se ha encontrado que más de la mitad de las personas con enfermedad grave tienen niveles elevados de dímero D, curiosamente, la vitamina D también participa en la regulación de las vías trombóticas, y su deficiencia se ha asociado con un aumento de estos episodios<sup>(40)</sup>. Si bien los mecanismos que conducen a estos eventos aún no se han aclarado por completo, es posible que los niveles de vitamina D guarden relación. En este sentido, el VDR se expresa de forma ubicua en los vasos sanguíneos<sup>(41)</sup>. La posible interacción entre las vías inflamatoria y hemostática y la concentración de vitamina D no es descabellada. Los ratones en los que se ha eliminado el receptor de la vitamina D demuestran un aumento de la agregación plaquetaria, regulación a la baja de la expresión génica de antitrombina, trombomodulina y regulación al alza de la expresión del factor tisular<sup>(42)</sup>. Por otra parte, otros estudios han sugerido que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D puede regular negativamente la señalización proinflamatoria y promover la inhibición de la actividad del factor tisular, reduciendo así el efecto protrombótico<sup>(43)</sup>.

### ALGUNAS EVIDENCIAS CIENTÍFICAS SOBRE EL USO DE LA VITAMINA D EN ADULTOS MAYORES CON COVID-19

Previamente hemos descrito el papel de la vitamina D en la modulación de las respuestas inmunitarias y su importancia en la defensa contra la infección por SARS-CoV-2, especialmente en los adultos mayores. Los bajos niveles de vitamina D son comunes y se han asociado con una variedad de

estados patológicos, incluida la susceptibilidad a las infecciones respiratorias<sup>(44)</sup>. La asociación entre la vitamina D y las infecciones del tracto respiratorio se origina de la observación de que durante los meses de invierno la concentración de vitamina D disminuye y esto se correlaciona con un aumento en los casos de influenza. En contraste, en el verano ocurre lo contrario<sup>(45)</sup>. En este sentido, los datos clínicos sugieren que la vitamina D tiene un efecto protector contra las infecciones del tracto respiratorio y los meta análisis apoyan la relación inversa entre los niveles de ésta y la incidencia de influenza<sup>(46,47)</sup>. Sin embargo, debido a fallas en los diseños experimentales, la selección de pacientes, etc., la suplementación con vitamina D y su aplicación en la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas y en particular ante la infección por SARS-CoV-2, no ha mostrado un beneficio<sup>(48)</sup>. A pesar de este aspecto, es importante reconocer que los niveles de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  disminuyen con el avance de la edad lo cual podría estar relacionado con la respuesta inmunitaria debilitada en los adultos mayores (inmunosenescencia).

Por otro lado, países como Italia y España, los cuales se han visto muy afectados por la COVID-19, se encuentran entre los países europeos con la mayor prevalencia de hipovitaminosis D<sup>(49)</sup>. En un estudio realizado en 700 mujeres italianas, con edades comprendidas entre 60 a 80 años, se describió que los niveles de 25-OHD eran inferiores a 12 ng/ml en el 76% de la población estudiada<sup>(50)</sup>. Además, la prevalencia de hipovitaminosis D se informó en hasta el 32% de las mujeres posmenopáusicas sanas en invierno y más del 80% en las personas residentes en hogares de cuidado diario<sup>(51)</sup>. En este orden de ideas, un estudio retrospectivo llevado a cabo en Italia, que incluyó a 237 sujetos ingresados en una unidad geriátrica, con datos disponibles de concentraciones séricas de 25 (OH)D, se encontró que, en la gran mayoría de los ancianos la hipovitaminosis D estaba presente y más de la mitad mostraba una deficiencia grave de vitamina D, la cual se correlacionó con un mayor estado inflamatorio, lo que, junto con la carga de comorbilidades, influyó negativamente en la duración de la estancia hospitalaria<sup>(52)</sup>.

La suplementación con Vitamina D en adultos mayores diagnosticados con COVID-19 ha sido analizada en dos investigaciones independientes. Un estudio evaluó el tratamiento con calcifediol en pacientes con COVID-19, realizado con 76 sujetos ingresados en el Hospital Universitario Reina Sofía, en Córdoba España. Los resultados de dicha investigación se anunciaron el 29 de agosto de 2020. La edad media de los pacientes fue de  $53 \pm 10$  años. En este estudio, 50 pacientes recibieron cápsulas blandas de 0,532 mg de calcifediol el día del ingreso, posteriormente 0,266 mg el día 3 y 7, y luego semanalmente hasta el alta o ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Por lo tanto, los del grupo de tratamiento recibieron aproximadamente 130.000 UI de vitamina D durante la primera semana, y luego aproximadamente 33.000 UI /semana a partir de entonces. Cuarenta y nueve de los pacientes tratados con calcifediol no requirieron la UCI, mientras que 13 de los 26 que no recibieron ese tratamiento sí requirieron la UCI<sup>(53)</sup>.

Otro estudio realizado en Francia en el que se incluyeron 66 residentes diagnosticados con COVID-19 de un hogar de ancianos. Los sujetos estudiados recibieron una dosis en bolo de 80.000 UI de vitamina D<sub>3</sub> cada dos o tres meses. La COVID-19 afectó a muchos de ellos en este centro a partir de marzo de 2020. Cincuenta y siete de los residentes, que habían recibido 80.000 UI de vitamina D<sub>3</sub> en el mes anterior, se incluyeron en el "grupo de intervención", mientras que nueve que no lo habían recibido se incluyeron en el "grupo de comparación". La edad media de los residentes fue de  $87 \pm 9$  años. El tiempo medio de seguimiento fue de  $36 \pm 7$  días. Cuarenta y siete (83%) del grupo de intervención sobrevivieron en comparación con sólo cuatro (44%) del grupo de comparación. Lo que les permitió concluir a los investigadores que, la suplementación en bolo de vitamina D<sub>3</sub> durante o justo antes de la infección con COVID-19 se asoció en ancianos frágiles con una enfermedad menos grave y una mejor tasa de supervivencia<sup>(54)</sup>.

## CONCLUSIONES

La vitamina D es reconocida no solo por sus importantes funciones sobre el metabolismo del calcio y el fosfato, sino también por sus acciones biológicas sobre la modulación de la respuesta inmunitaria. Esto se debe entre otros aspectos a la presencia del receptor de la vitamina D en la mayoría de las células inmunitarias.

Los adultos mayores, experimentan una disminución de la función inmunitaria asociada al envejecimiento, lo que contribuye a una mayor susceptibilidad de estos pacientes a las infecciones. Con la edad, el sistema inmunitario parece mantener una condición de inflamación leve pero sostenida. Por lo tanto, la activación de éste ante la infección por SARS-CoV-2 puede aumentar exageradamente la amplitud de la respuesta y generar una tormenta de citocinas. La insuficiencia y la deficiencia de vitamina D son comunes en los adultos mayores y esto se ha asociado a un incremento de la mortalidad por enfermedades respiratorias en los mismos, lo que respalda la hipótesis de que la suplementación con vitamina D podría ser útil para limitar la carga de la pandemia de COVID-19, particularmente en esta población.

Los principales hallazgos sugieren que los adultos mayores con deficiencia de vitamina D exhiben peores resultados ante la COVID-19. Los marcadores del síndrome de liberación de citocinas se elevan significativamente en estos pacientes y tienen más probabilidades de volverse hipóxicos y requerir soporte ventilatorio en las unidades de cuidados intensivos. A la luz de los datos disponibles hasta el momento, la suplementación con vitamina D podría mejorar estos resultados. Sin embargo, son necesarios más estudios clínicos en este grupo de pacientes para validar esto.

### ABREVIATURAS

ACE: enzima convertidora de angiotensina  
ACE-2: enzima convertidora de angiotensina 2  
Ang-(1-7): péptido angiotensina 1-7  
Ang II: angiotensina II  
AT1R: receptor AT1  
MasR: receptor Mas para Ang (1-7)  
ROS: especies reactivas de oxígeno  
SRA: sistema renina-angiotensina  
SRDA: síndrome de dificultad respiratoria aguda

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no poseer conflicto de intereses

### Declaración de contribución

Adriana Pedreáñez, Nelson Muñoz, Diego Tene y Jorge Robalino trabajaron en la búsqueda bibliográfica, recopilación, procesamiento e interpretación de la información, así como en la redacción del artículo.

### Financiación

No hubo financiamiento por alguna entidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sun P, Lu X, Xu Ch, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020; 92(6):548-51. doi: 10.1002/jmv.25722
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2):271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
3. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(4):2006-11. doi: 10.26355/eurrev\_202002\_20378
4. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020; 92(5):491-4. doi: 10.1002/jmv.25709
5. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med.* 2020; 23(4):268-71. doi: 10.34172/aim.2020.09
6. Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clin Med (Lond).* 2020; 20(4):e107-e108. doi: 10.7861/clinmed.2020-0301
7. DeLuca HF. Chapter one - Vitamin D: Historical overview. En: Litwack G. edited. *Vitamins & Hormones.* Elsevier; 2016. Series Vitamin D Hormone; Vol.100. p.1-20. doi: 10.1016/bs.vh.2015.11.001
8. Pike JW, Christakos S. Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017; 46(4):815-43. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.001
9. Norman AW. The history of the discovery of vitamin D and its daughter steroid hormone. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61(3):199-206. doi: 10.1159/000343104
10. Joshi S, Pantalena LC, Liu XK, Gaffen SL, Liu H, Rohowsky-Kochan Ch, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol Cell Biol.* 2011; 31(17):3653-69. doi: 10.1128/MCB.05020-11
11. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients.* 2018; 10(11):1656. doi: 10.3390/nu10111656
12. Zhu X, Zhu Y, Li C, Yu J, Ren DD, Qiu S, et al. 1,25 Dihydroxyvitamin D regulates macrophage polarization and ameliorates experimental inflammatory bowel disease by suppressing miR-125b. *Int Immunopharmacol.* 2019; 67:106-18. doi: 10.1016/j.intimp.2018.12.015
13. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients.* 2020; 12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236
14. Lang PO, Aspinall R. Vitamin D status and the host resistance to infections: What it is currently (Not) understood. *Clin Ther.* 2017; 39(5):930-45. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.04.004
15. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P, et al. Self-care for common colds: The pivotal role of vitamin D, vitamin C, zinc, and echinacea in three main immune interactive clusters (Physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds-practical advice on dosages and on the time to take these nutrients/botanicals in order to prevent or treat common colds. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018 Apr 29; 2018: ID 5813095. doi: 10.1155/2018/5813095
16. Schröder-Heurich B, von Hardenberg S, Brodowski L, Kipke B, Meyer NV, Borns K, et al. Vitamin D improves endothelial barrier integrity and counteracts inflammatory effects on endothelial progenitor cells. *FASEB J.* 2019; 33(8):9142-53. doi: 10.1096/fj.201802750RR
17. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients.* 2020; 12(2):575. doi: 10.3390/nu12020575
18. Hoe E, Nathanielsz J, Toh ZQ, Spry L, Marimla R, Balloch A, et al. Anti-Inflammatory effects of vitamin D on human immune cells in the context of bacterial infection. *Nutrients.* 2016; 8(12):806. doi: 10.3390/nu8120806
19. Wöbke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol.* 2014; 5:244. doi: 10.3389/fphys.2014.00244
20. Nagaoka I, Suzuki K, Niyonsaba F, Tamura H, Hirata M. Modulation of neutrophil apoptosis by antimicrobial peptides. *ISRN Microbiol.* 2012; 2012:ID 345791. doi: 10.5402/2012/345791

21. Barlow PG, Beaumont PE, Cosseau C, Mackellar A, Wilkinson TS, Hancock REW, et al. The human cathelicidin LL-37 preferentially promotes apoptosis of infected airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010; 43(6):692-702. doi: 10.1165/rcmb.2009-0250OC
22. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, Pohl J, et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS One.* 2011; 6(10):e25333. doi: 10.1371/journal.pone.0025333
23. Schögler A, Muster RJ, Kieninger E, Casaulta C, Tapparel C, Jung A, et al. Vitamin D represses rhinovirus replication in cystic fibrosis cells by inducing LL-37. *Eur Respir J.* 2016; 47(2):520-30. doi: 10.1183/13993003.00665-2015
24. Telcian AG, Zdrengeha MT, Edwards MR, Laza-Stanca V, Mallia P, Johnston SL, et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res.* 2017; 137:93-101. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.11.004
25. Campbell GR, Spector SA. Vitamin D inhibits human immunodeficiency virus type 1 and mycobacterium tuberculosis infection in macrophages through the induction of autophagy. *PLoS Pathog.* 2012; 8(5):e1002689. doi: 10.1371/journal.ppat.1002689
26. Branchett WJ, Lloyd CM. Regulatory cytokine function in the respiratory tract. *Mucosal Immunol.* 2019; 12(3):589-600. doi: 10.1038/s41385-019-0158-0
27. Bi ChS, Li X, Qu HL, Sun LJ, An Y, Hong YL, et al. Calcitriol inhibits osteoclastogenesis in an inflammatory environment by changing the proportion and function of T helper cell subsets (Th2/Th17). *Cell Prolif.* 2020; 53(6):e12827. doi: 10.1111/cpr.12827
28. Rudensky AY. Regulatory T cells and Foxp3. *Immunol Rev.* 2011; 241(1):260-8. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01018.x
29. Bishop E, Ismailova A, Dimeloe SK, Hewison M, White JH. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR Plus.* 2020; 5(1):e10405. doi: 10.1002/jbm4.10405
30. Liu ChY, Zhang ZH, Yang HF, Xu H, Cheng FF, Xu JZ. Effect of vitamin D3 on maturation and antigen-presenting function of dendritic cells treated with mycobacterium tuberculosis. *Asian Pac J Trop Med.* 2016; 9(1):54-7. doi: 10.1016/j.apjtm.2015.12.011
31. Barragan M, Good M, Kolls JK. Regulation of dendritic cell function by vitamin D. *Nutrients.* 2015; 7(9):8127-51. doi: 10.3390/nu7095383
32. Fülöp T, Dupuis G, Witkowski JM, Larbi A. The role of immunosenescence in the development of age-related diseases. *Rev Invest Clin.* 2016; 68(2):84-91
33. Thomas R, Wang W, Su DM. Contributions of age-related thymic involution to immunosenescence and inflammaging. *Immun Ageing.* 2020; 17:2. doi: 10.1186/s12979-020-0173-8
34. Gallagher JCh. Vitamin D and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013; 42(2):319-32. doi: 10.1016/j.ecl.2013.02.004
35. Ferri E, Casati M, Cesari M, Vitale G, Arosio B. Vitamin D in physiological and pathological aging: Lesson from centenarians. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019; 20(3):273-282. doi: 10.1007/s11154-019-09522-y
36. Aslam MM, John P, Bhatti A, Jahangir S, Kamboh MI. Vitamin D as a principal factor in mediating rheumatoid arthritis-derived immune response. *Biomed Res Int.* 2019; 2019:3494937. doi: 10.1155/2019/3494937
37. Ebadi M, Montano-Loza AJ. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr.* 2020; 74(6):856-9. doi: 10.1038/s41430-020-0661-0
38. Honardoost M, Ghavideldarestani M, Khamseh ME. Role of vitamin D in pathogenesis and severity of COVID-19 infection. *Arch Physiol Biochem.* 2020:1-7. doi: 10.1080/13813455.2020.1792505
39. Malek Mahdavi A. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID-19. *Rev Med Virol.* 2020; 30(5):e2119. doi: 10.1002/rmv.2119
40. Zemb P, Bergman P, Camargo CA Jr, Cavalier E, Cormier C, Courbebaisse M, et al. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 22:133-4. doi: 10.1016/j.jgar.2020.05.006
41. Pilz S, Verheyen N, Grübler MR, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol.* 2016; 13(7):404-17. doi: 10.1038/nrcardio.2016.73

42. Wu WX, He DR. Low vitamin D levels are associated with the development of deep venous thromboembolic events in patients with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24(9\_suppl):69S-75S. doi: 10.1177/1076029618786574
43. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging role of vitamin D and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis. *Biomolecules.* 2019; 9(11):649. doi: 10.3390/biom9110649
44. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and influenza-prevention or therapy?. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(8):2419. doi: 10.3390/ijms19082419
45. Grant WB, Bhattoa HP, Boucher BJ. Seasonal variations of U.S. mortality rates: Roles of solar ultraviolet-B doses, vitamin D, gene expression, and infections. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017; 173:5-12. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.003
46. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013; 8(6):e65835. doi: 10.1371/journal.pone.0065835
47. 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.* 2017; 356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583
48. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019; 380(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944
49. Dancer RC, Parekh D, Lax S, D'Souza V, Zheng S, Bassford ChR, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax.* 2015; 70(7):617-24. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206680
50. Perin A, Zanatta E, Pigatto E, Carniello S, Cozzi F. Hypovitaminosis D in an hospitalized old population of Western Friuli. *Reumatismo.* 2012; 64(3):166-71. doi: 10.4081/reumatismo.2012.166
51. Manios Y, Moschonis G, Lambrinou CP, Tsoutsouloupoulou K, Binou P, Karachaliou A, et al. A systematic review of vitamin D status in southern european countries. *Eur J Nutr.* 2018; 57(6):2001-36. doi: 10.1007/s00394-017-1564-2
52. Boccardi V, Lapenna M, Gaggi L, Garaffa FM, Croce MF, Baroni M, et al. Hypovitaminosis D: A disease marker in hospitalized very old persons at risk of malnutrition. *Nutrients.* 2019; 11(1):128. doi: 10.3390/nu11010128
53. 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. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751
54. Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Eprevier C, Sabatier JM, Lafaie L, Célarier T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020; 204:105771. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105771