Informe Técnico - Científico

Uso de Vitamina D y COVID-19: Revisión de la Evidencia

Mayo 2020

Elaborado por:
Jhyld Carolaind Camacho Barbosa
MSc Epidemiología
Analista Gestión del Conocimiento

Revisado por:
Natalia Duque Zapata
MSc Epidemiología
Coordinadora Gestión del Conocimiento

Medicarte
gestión farmacoterapéutica avanzada

TABLA DE CONTENIDO

Introducción 3
Metodología 3
Evidencia de la vitamina D en pacientes con COVID-19 4
Recomendaciones 8
Conclusiones 9
Referencias bibliográficas 10

Introducción

La pandemia por coronavirus 19 (COVID-19) ha representado una amenaza mundial, y con la falta de una terapia y vacunación efectivas, su profilaxis y tratamiento se ha centrado en la utilización de productos existentes, este es el caso de la vitamina D, dado que según la evidencia posee efectos antivirales que pueden interferir directamente con la replicación viral, pero también pueden actuar de forma inmunomoduladora y antiinflamatoria.(1)

La vitamina D es una hormona esteroide que puede sintetizarse de manera endógena a partir del efecto de la radiación UVB en la piel, o consumirse a partir de suplementos o fuentes dietéticas exógenas. Estudios recientes han demostrado una relación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y el riesgo de infección aguda del tracto respiratorio.(2)

En Europa, según investigaciones recientes, la vitamina D podría prevenir la infección y muerte por COVID-19, dado que en poblaciones con bajos niveles de la vitamina, se ha observado mayor vulnerabilidad a infección y muerte por el virus. Estos resultados coinciden con estudios previos que sugieren que niveles adecuados de vitamina D, pueden reducir el riesgo de infecciones respiratorias como la gripe y la tuberculosis, así como el asma infantil.(3) Además, existen datos experimentales que muestran que la vitamina D es importante para regular y suprimir la respuesta inflamatoria de las citocinas de las células epiteliales respiratorias y los macrófagos a diversos patógenos, incluidos los virus respiratorios.(4)(5)(6)

Por lo tanto, el objetivo de este informe es identificar y presentar la evidencia sobre el papel de la vitamina D en pacientes con infección por COVID-19.

Metodología

Se realizó una revisión de literatura en la base de datos electrónica PubMed utilizando los términos MeSH: "Vitamin D"[Mesh] AND ("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[All Fields] OR "covid19"[All Fields]); y utilizando lenguaje

libre, considerando sinónimos, abreviaturas, variaciones ortográficas y plurales, en Google y Google académico.

Evidencia de la vitamina D en pacientes con COVID-19

La vitamina D tiene propiedades inmunomoduladoras, que incluyen la regulación negativa de las citocinas proinflamatorias, y se ha demostrado que atenúa la lesión pulmonar aguda inducida por lipopolisacáridos en ratones al bloquear los efectos sobre la vía de señalización de angiopoyetina y sobre la vía de renina-angiotensina; y aunque el efecto protector de la vitamina D contra COVID-19 pueda estar relacionado con la supresión de la respuesta de citoquinas y la reducción de la gravedad/riesgo de síndrome de dificultad respiratoria aguda, también hay evidencia de un metaanálisis de que la ingesta oral regular de vitamina D2 / D3 (en dosis hasta 2000 UI/d sin bolo adicional), es segura y protege contra la infección aguda del tracto respiratorio, especialmente en sujetos con deficiencia de la vitamina. Por otra parte, estudios experimentales recientes han demostrado, en un modelo de ratón de neumonía intersticial inducida por bleomicina, y en líneas celulares humanas; que la vitamina D se activa localmente en el tejido pulmonar y tiene un efecto preventivo sobre la neumonitis intersticial experimental.(5)

En un estudio que tenía como objetivo explicar la asociación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de infección respiratoria viral aguda y neumonía adquirida en la comunidad, encontraron que la corrección de la deficiencia de vitamina D suprime CD26, una supuesta molécula de adhesión para la invasión de la célula huésped por COVID-19. Además, identificaron que la vitamina D también puede atenuar las respuestas inflamatorias de interferón gamma e interleucina-6, predictores potentes de peor pronóstico en pacientes con ventilación crítica, incluidos aquellos con COVID-19. Finalmente, recomiendan que todos los adultos mayores, pacientes hospitalizados, o con comorbilidades, y profesionales de la salud, tomen un suplemento de 20-50 µg/d de vitamina D, para mejorar su resistencia a COVID-19.(2)

Por otra parte, es importante resaltar que la deficiencia de vitamina D promueve el sistema renina-angiotensina, cuya activación crónica puede conducir a enfermedad cardiovascular crónica y a una disminución de la función pulmonar; comorbilidades presentes en mayor proporción en los pacientes críticos de COVID-19. Además, también se ha evidenciado que la deficiencia de la vitamina se correlaciona con mayor riesgo de trombosis; y que la vitamina D controla la expresión de varios genes relevantes para la proliferación celular, diferenciación, apoptosis y angiogénesis; por lo cual, concluyen que la deficiencia de vitamina D puede estar asociada con mayor riesgo de gravedad en COVID-19; y consideran altamente plausible recomendar la suplementación de vitamina D, para reducir el riesgo de resultados graves de COVID-19.(7)

En otro estudio en el cual tenían como objetivo investigar si la infección por COVID-19 severa, está relacionada con la deficiencia de vitamina D, tomaron datos de admisión diaria, recuperación y fallecidos por COVID-19 de varios países (Alemania, Corea del Sur (Corea del Sur), China (Hubei), Suiza, Irán, Reino Unido, EE. UU., Francia, España , Italia); y dado que no tuvieron disponibles los datos sobre el nivel de vitamina D, utilizaron los vínculos previamente establecidos entre la vitamina, la PCR y COVID-19 severo; y encontraron un 17.3% de riesgo de casos graves de COVID-19, entre pacientes con deficiencia severa de la vitamina; y de 14.6% para pacientes con niveles normales; por lo que concluyen que la vitamina D puede reducir la gravedad de COVID-19 al suprimir la tormenta de citoquinas en estos pacientes.(8)

En una revisión retrospectiva de casos de COVID-19 en la cual determinaron los niveles séricos de 25-hidroxicolecalcifoerol (vitamina D), de los pacientes incluidos (n=20), de los cuales 13 (65%) requirieron admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI), observaron que entre estos sujetos 11 (84,6%) tenían deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml), frente a solo 4 (57,1%) de los sujetos en piso; lo que concluyeron que sugiere un vinculo entre la deficiencia de la vitamina D y la progresión de COVID-19, sin embargo se requiere de estudios con mayor nivel de evidencia para confirmar esta hipótesis.(9)

Por otra parte, en una revisión sobre el rol de la vitamina D en la reducción del riesgo de infecciones del tracto respiratorio, influenza y COVID-19; y cómo su suplementación podría ser una medida útil para reducir el riesgo de infección y muerte por el virus; encontraron que la vitamina D tiene varios mecanismos para la prevención de infecciones, como la capacidad para incrementar las concentraciones de citocinas antiinflamatorias e inducir las catelicidinas y defensinas, disminuyendo las tasas de replicación viral y las concentraciones de citocinas proinflamatorias que pueden llevar a la neumonía; recomendaron que para reducir el riesgo de infección, las personas con riesgo de influenza y/o COVID-19 consideren tomar 10,000 UI/d de vitamina D3 durante algunas semanas para aumentar rápidamente sus concentraciones, seguidas de 5000 UI/d; con el objetivo de elevar las concentraciones de la vitamina D >40–60 ng/ml (100–150 nmol/L). Finalmente, concluyen que para el tratamiento de personas con COVID-19, pueden ser útiles dosis más altas de vitamina D.(10)

De acuerdo con evidencia experimental la forma biológicamente activa de la vitamina D (1,25-dihidroxivitamina D / calcitriol), ejerce efectos protectores sobre la lesión pulmonar inducida por lipopolisacáridos al modular la expresión de las enzimas convertidoras de angiotensina I y II; por lo cual, se ha sugerido que esta vitamina podría jugar un papel en la inflamación pulmonar y patogenicidad viral en los pacientes con COVID-19, por el posible vínculo entre su morbimortalidad y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina. Además, la vitamina D podría ser un complemento para controlar el medio proinflamatorio o "tormenta de citoquinas" observada en pacientes con COVID-19.(1)(11)

Adicionalmente, en modelos animales de síndrome de enfermedad respiratoria aguda, se observó que el pretratamiento con vitamina D fue beneficioso, reduciendo la permeabilidad pulmonar mediante la modulación de la actividad del sistema renina-angiotensina y la expresión de ACE2. Debido a la falta de tratamiento específico contra la infección por COVID-19 y la urgencia de actuar, esta evidencia

podría extrapolarse a su tratamiento, justificando el uso de vitamina D como una posible terapia adyuvante.(1)

En un estudio que tenia como objetivo evaluar la asociación entre los niveles medios de vitamina D y la morbimortalidad causada por COVID-19, encontraron que el nivel medio de vitamina D (56 mmol/L, DS10.61) en cada país europeo, estuvo fuertemente asociado con el número de casos/1M (295.95, DS298.73 p=0.004), y con la mortalidad /1M (5.96, DS15.13, p <0.00001); concluyendo que es posible recomendar la suplementación de vitamina D para proteger contra la infección por COVID-19.(12)

Por otra parte, en un estudio en el cual analizaron la mortalidad por millón frente a la latitud de los países, observaron que todos los que se encuentran por debajo de los 35 grados norte tienen una mortalidad relativamente baja; y aunque en estos países las personas no reciben suficiente luz solar para tener niveles adecuados de vitamina D durante el invierno, su deficiencia es poco común, debido al uso generalizado de suplementos; lo cual, sugiere un posible papel de la vitamina D en la determinación del pronóstico de COVID-19. Adicionalmente, es importante tener en cuenta que la deficiencia de vitamina D, además de relacionarse con una baja ingesta del micronutriente y la falta de exposición a la luz solar, se ha evidenciado que también se correlaciona con comorbilidades como la hipertensión, diabetes, obesidad, y la etnia, todas características asociadas con un mayor riesgo de COVID-19 severo.(4)

En una revisión narrativa sobre la evidencia de como la suplementación con vitamina D podría prevenir y tratar las infecciones por influenza, COVID-19 y neumonía; encontraron que, la vitamina tiene diferentes mecanismos de acción; primero, las concentraciones elevadas de la vitamina reducen el riesgo de enfermedades crónicas, como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, infecciones crónicas del tracto respiratorio, diabetes e hipertensión; pacientes que tienen un riesgo significativamente mayor de muerte por infecciones respiratorias en comparación con las personas sanas; y segundo, la vitamina D puede reducir el riesgo de infecciones respiratorias a través de tres mecanismos: manteniendo las

uniones estrechas, matando los virus envueltos mediante la inducción de catelicidinas y defensinas, y reduciendo la producción de citocinas proinflamatorias por el sistema inmune innato, disminuyendo así el riesgo de tormenta de citocinas que provoca neumonía. Por lo cual, concluyeron que elevar las concentraciones séricas de la vitamina D a través de su suplementación, podría reducir la incidencia, gravedad y riesgo de muerte por influenza, neumonía y COVID-19.(13)

Finalmente, en una revisión rápida de la literatura no encontraron evidencia clínica sobre la vitamina D y su deficiencia, relacionada con COVID-19, sin embargo, se observó evidencia de que la suplementación diaria de vitamina D durante semanas o meses, puede prevenir otras infecciones respiratorias agudas, particularmente en personas con una deficiencia de la misma; aunque la evidencia tiene limitaciones, como la heterogeneidad en las poblaciones de estudio, intervenciones y definiciones de infecciones respiratorias; y recomiendan que toda la población debería tomar suplementos de vitamina D para prevenir su deficiencia, independientemente de cualquier posible vínculo con la infección respiratoria.(14)

Recomendaciones

De acuerdo a la evidencia, y teniendo en cuenta los posibles mecanismos por los cuales la vitamina D podría tener un efecto sobre el COVID-19 y/o infecciones respiratorias, además de la tolerabilidad y seguridad de altas dosis; de forma profiláctica se recomienda que: (1)(4)

- Todas las personas, principalmente los profesionales de salud, tomen suplementos de vitamina D para prevenir su deficiencia.
- Suplementación diaria con vitamina D, particularmente entre las personas con deficiencia de la misma (<20 ng/ml);(11) que según las recomendaciones de ingesta de energía y nutrientes para la población colombiana, establecidas en la resolución 3803 de 2016, la ingesta diaria de vitamina D debe ser de 600UI en personas <70 años, y de 800UI para ≥70.(15)
- Actividad física al aire libre, dado que esta permite la interacción entre la radiación ultravioleta y el 7-deshidrocolesterol en la piel, promoviendo la

síntesis de vitamina D; aunque, es importante resaltar que la actividad física en interiores también puede mejorar efectivamente el estado de la vitamina D a través de otros mecanismos biológicos.(11)

Conclusiones

- La evidencia de que la vitamina D podría proteger contra la infección es baja, sin embargo, podría contribuir en la prevención de la tormenta de citoquinas y el consiguiente síndrome de dificultad respiratoria aguda, que comúnmente es la causa de la mortalidad en los pacientes con COVID-19.(4)
- La evidencia actual debe considerarse solo como hipótesis generadoras, que requieren confirmación en ensayos controlados aleatorios bien diseñados y adecuadamente potenciados.

Referencias Bibliográficas

1. Jakovac H. COVID-19 and vitamin D-Is there a link and an opportunity for intervention? Am J Physiol Endocrinol Metab. 2020;318(5):E589.

2. McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. Ir Med J. 2020;113(4):58.

3. MCRAE M. COVID-19 Deaths Are Being Linked to Vitamin D Deficiency. Here's What That Means [Internet]. 2020. Available from: https://www.sciencealert.com/covid-deaths-are-being-linked-with-vitamin-d-deficiency-here-s-what-that-means

4. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Anne Kenny R. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North - supports vitamin D as a factor determining severity. Aliment Pharmacol Ther. 2020;1–4.

5. Panarese A, Shahini E. Letter: Covid-19, and vitamin D. Aliment Pharmacol Ther. 2020;993–5.

6. Molloy EJ, Murphy N. Vitamin D, Covid-19 and Children. Ir Med J. 2020 Sep 1;130(4):1–3.

7. Tian Y, Rong L. Letter: Covid-19 and vitamin D-authors' reply. Aliment Pharmacol Ther. 2020;1:995–6.

8. Daneshkhah A, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. The Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm in COVID-19 Patients and Associated Mortality. medRxiv. 2020;2020.04.08.20058578.

9. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, et al. Vitamin D Insufficiency is Prevalent in Severe COVID-19. medRxiv. 2020;(504):2020.04.24.20075838.

10. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and

covid-19 infections and deaths. Nutrients. 2020;12(4):1–19.

11. Carter SJ, Baranauskas MN, Fly AD. Considerations for obesity, vitamin D, and physical activity amidst the COVID-19 pandemic. Obesity. 2020 Apr 16;oby.22838.

12. Ilie PC, Smith L. The role of Vitamin D in the prevention of Coronavirus Disease 2019 infection and mortality. Res Sq. 2020;1–6.

13. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Vitamin D Supplementation Could Prevent and Treat Influenza, Coronavirus, and Pneumonia Infections. Preprints [Internet]. 2020;(March):2020030235. Available from: https://www.preprints.org/manuscript/202003.0235/v1

14. CEBM. Vitamin D: A rapid review of the evidence for treatment or prevention in COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: https://www.cebm.net/covid-19/vitamin-d-a-rapid-review-of-the-evidence-for-treatment-or-prevention-in-covid-19/

15. Ministerio de salud y protección social. Resolución número 3803 de 2016 - Recomendaciones de ingesta de energia y nutrientes (RIEN) para la poblacion Colombiana. 2016. p. 1–26.

Medicarte

gestión farmacoterapéutica avanzada

© Unidad Gestión del Conocimiento 2020