

El rol de la vitamina D en la infección por SARS-CoV-2

The role of vitamin D in SARS-CoV-2 infection

Guillermo Mayares Villegas^{1*}.

RESUMEN

En diciembre de 2019, una serie de enfermedades respiratorias agudas atípicas acontecieron en Wuhan, provincia de Hubei, China. Pronto se descubrió que el agente causal era un coronavirus, el cual fue denominado 2019-nCov (SARS-CoV-2), y COVID-19 fue el acrónimo recomendado por la Organización Mundial de la Salud para referirse a la enfermedad. La expansión del virus fue tan rápida que para el 30 de enero del 2020, el Director General de la Organización Mundial de la Salud, el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, declaró el brote como una emergencia de salud pública de importancia internacional.

A falta de una vacuna para prevenir el COVID-19, y debido a la crítica situación que nos acontece por la agresividad de la pandemia, se requiere de manera urgente una medida terapéutica que disminuya el riesgo de infección o el agravamiento de la enfermedad. En el presente escrito, se discute la importancia de la suplementación de vitamina D como una herramienta de protección para mantener un adecuado funcionamiento del sistema inmune. Se plantean 3 posibles mecanismos por los cuales la vitamina D puede ejercer un efecto protector ante el SARS-CoV-2: respuesta antimicrobiana a través de la inducción de catelicidinas y defensinas, respuesta antiinflamatoria al regular negativamente la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-23, TNF- α , INF), y la inducción de la autofagia al regular proteínas relacionadas con la autofagia (AMPK, mTOR, Beclin1/P13K, catelicidina). Estos mecanismos podrían disminuir la proliferación de dicho virus y reducir el daño tisular generado por la inflamación.

Palabras Clave: Coronavirus, Vitamina D, Suplementación, Prevención, Autofagia.

ABSTRACT

In December 2019, a series of atypical acute respiratory illnesses occurred in Wuhan, Hubei Province, China. The causative agent was soon discovered to be a coronavirus, which was dubbed 2019-nCov (SARS-CoV-2), and COVID-19 was the acronym recommended by the World Health Organization to refer to the disease. The spread of the virus was so rapid that by January 30, 2020, the Director-General of the World Health Organization, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, declared the outbreak to be a public health emergency of international importance.

In the absence of a vaccine to prevent COVID-19, and due to the critical situation that is happening to us due to the aggressiveness of the pandemic, a therapeutic measure is urgently required to reduce the risk of infection or the worsening of the disease. In this paper, the importance of vitamin D supplementation as a protection tool to maintain proper functioning of the immune system is discussed. 3 possible mechanisms are proposed by which vitamin D can exert a protective effect against SARS-CoV-2: antimicrobial response through the induction of cathelicidins and defensins, anti-inflammatory response by negatively regulating the production of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-23, TNF- α , INF), and autophagy induction by regulating autophagy-related proteins (AMPK, mTOR, Beclin1 / P13K, cathelicidin). These mechanisms could decrease the proliferation of said virus and reduce the tissue damage generated by inflammation.

Keywords: Coronavirus, Vitamin D, Supplementation, Prevention, Autophagy.

INTRODUCCIÓN

El mundo experimenta la pandemia más importante de los últimos años causada por un Coronavirus (CoV). Los CoVs son virus de ARN monocatenario, pertenecientes a la familia Coronaviridae en el orden Nidoviridae y se clasifican en α -CoVs, β -CoVs, y γ -CoVs. Dos de los β -CoVs se han asociado a brotes de enfermedad respiratoria aguda con alta mortalidad en el pasado: el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) en 2002-2003 en China, y el Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV) en 2012 en dicha región¹.

En diciembre de 2019, una serie de enfermedades respiratorias agudas atípicas acontecieron en Wuhan, la capital de la provincia de Hubei, en China. Pronto se descubrió que el agente causal era un CoV, el cual fue denominado 2019-nCoV (SARS-CoV-2), y COVID-19 fue el acrónimo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para referirse a la enfermedad². Se piensa que el brote comenzó en el mercado de mariscos del sur de Wuhan, posiblemente derivado de una zoonosis. La expansión del virus fue tan rápida que, para el 30 de enero del 2020, con 7,736 casos confirmados en China, 82 en otros países, y 170 muertes registradas, el Director General de la OMS, el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, declaró el brote de COVID-19 como una emergencia de salud pública de importancia internacional³.

PATOGENIA DEL SARS-COV-2

El SARS-CoV-2 se transmite a través del contacto cercano entre personas, por gotículas respiratorias (flügge), por el contacto con superficies sólidas contaminadas y por transmisión aérea (aerosoles)⁴. El ciclo de vida de este CoV consta de 5 pasos: la unión del virus a los receptores celulares del huésped (fijación), el ingreso a las células del huésped a través de endocitosis (penetración), la replicación del ARN en el genoma celular (biosíntesis) y la síntesis de nuevas partículas virales (maduración) que finalmente se liberan (liberación)⁵. Para ingresar en las células humanas, el SARS-CoV-2 facilita su entrada gracias a la unión de su proteína S a un receptor funcional llamado Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2), una proteína de membrana expresada en la mucosa nasal, bronquios, pulmones, corazón, esófago, riñón, estómago, vejiga e ileon⁶.

Los principales síntomas relacionados a COVID-19 han sido: fiebre (98%), tos (76%), fatiga (44%) y disnea (>50%); otros síntomas menos comunes incluyen producción de esputo (28%), dolor de cabeza (8%), hemoptisis (5%) y diarrea (3%); también se ha observado linfopenia en alrededor del 82.1% de los pacientes admitidos a Unidades de Cuidados Intensivos⁶. La principal causa de complicación y mortalidad por COVID-19 es el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), que representa un daño grave del parénquima pulmonar ocasionando disfunción en el intercambio de oxígeno a nivel de los alvéolos pulmonares, requiriéndose así incluso ventilación mecánica en los casos más graves. Estudios han demostrado que el SDRA y la gravedad del mismo se encuentra íntimamente relacionado con niveles eleva-

dos de citocinas proinflamatorias, entre las que destacan IL-6 e IL-8⁶. Otras citocinas involucradas en la gravedad del SDRA son la IL-10, el TNF, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1) y la proteína inflamatoria de macrófagos 1- α (MIP-1 α)⁵.

IMPLICACIÓN DE LA AUTOFAGIA

La autofagia es un proceso celular que sirve para degradar componentes intracelulares, agregados de proteínas y orgánulos dañados para su reciclaje. Las estructuras se engloban en una esfera llamada *autofagosoma*, que luego se fusiona con un lisosoma para formar un *autofagolisosoma* y, finalmente, comenzar la degradación. El proceso de autofagia comprende tres fases: la primera de ellas -llamada *inducción* o *iniciación*- se produce cuando el complejo ULK1/atg1 que actúa corriente abajo en la vía de señalización molecular mTOR (blanco mecánico de la rapamicina) es fosforilado por el complejo mTORC1; en segundo lugar la etapa de *nucleación-expansión-alargamiento* está mediada por el complejo ATG14-Beclin1-hVPS34/clase III fosfatidilinositol 3-cinasas (PI3K), así como los dos sistemas de conjugación de tipo ubiquitina (ATG5/ATG12 y LC3/ATG8); y la tercera etapa es la *maduración-fusión-degradación* en la que el autofagosoma se fusiona con el lisosoma para formar el autofagolisosoma¹.

La autofagia desempeña un papel importante en varios procesos fisiopatológicos como la supervivencia y muerte celular, el envejecimiento, la inmunidad y el metabolismo¹. También ejerce una función antiviral de importancia significativa, debido a ello, los virus han desarrollado mecanismos para evadir el proceso de autofagia y -en algunos casos- incluso aprovechan la maquinaria autofágica para su replicación y proliferación. Curiosamente, diversos experimentos realizados con SARS-CoV y MERS-CoV demuestran que los CoV pueden inhibir la autofagia, y en consecuencia, varios estudios han demostrado que la inducción de la autofagia puede ser beneficiosa contra la infección¹. Gassen NC, et al. (2020) demostraron que la infección por SARS-CoV-2 disminuye la autofagia al interferir con múltiples vías metabólicas, ya que los compuestos dirigidos a la inducción de este proceso catabólico reducen la propagación de este CoV *in vitro*. Los análisis de la señalización de la autofagia indicaron que dicho virus limita la activación de la cinasa activada por proteína AMP (AMPK), una proteína valiosa para la autofagia. La infección también regula negativamente la espermidina (inductor de autofagia) y facilita la degradación dependiente de AKT1/SKP2 de Beclin1⁷.

EL ROL DE LA VITAMINA D

La vitamina D pertenece al grupo de las vitaminas liposolubles, las cuales requieren sales biliares para su adecuada absorción intestinal. Los rayos solares convierten en 7-dehidrocolesterol presente en la piel en colecalciferol (vitamina D₃), luego una enzima hepática convierte al colecalciferol en 25-hidroxicolecalciferol (25-hidroxi-vitamina D), y una segunda enzima renal convierte a este en calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol), que es la forma activa de

la vitamina D⁸. Los niveles de vitamina D se cuantifican respecto al 25-hidroxi-vitamina D (25-OH-D) sérico, y generalmente se definen como valores normales ≥ 75 nmol/L (≥ 30 ng/mL)⁹.

Desde hace pocos años, la vitamina D ha despertado interés en la comunidad científica por las múltiples funciones que se han identificado. Uno de los efectos que han sido estudiados es la protección inmunológica que ejerce ante diversos microorganismos infecciosos, entre ellos los virus. Martineau AR, et al. (2017) mencionan que existe un efecto protector de los suplementos de vitamina D para infecciones agudas del tracto respiratorio, principalmente en aquellas personas con deficiencia profunda del nutriente¹⁰. Otro estudio experimental probó que la vitamina D disminuye la replicación y liberación del rinovirus *in vitro* en células del epitelio bronquial¹¹. Así, diversos experimentos han demostrado que la vitamina D ejerce un efecto de protección importante ante diversas enfermedades virales como el dengue, hepatitis B y C, sarcoma de Kaposi asociado a Herpes Virus, virus de inmunodeficiencia adquirida, influenza H9N2, virus sincitial respiratorio y rotavirus².

Respecto al SARS-CoV-2, se ha observado que la mortalidad ha sido considerablemente mayor en algunos países. Se han mencionado muchos factores como causa de esta desigualdad, entre ellos la proporción de población de adultos mayores, la solidez de los sistemas de salud y el estado socioeconómico; sin embargo, un factor que ha sido ignorado y posiblemente influya de manera significativa en el resultado de COVID-19 son los niveles de vitamina D entre las poblaciones. Un estudio publicado por Petre Cristian Ilie y colaboradores (2020) demuestra una correlación negativa entre niveles de vitamina D y el número de casos de COVID-19, y entre niveles de vitamina D y la mortalidad por COVID-19¹². Esto se traduce como: a menores niveles de vitamina D, mayor morbilidad y mortalidad por COVID-19, y viceversa. Otra revisión actual, analiza que las zonas con mayor afectación por COVID-19 tienen una alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D¹³. En Chicago, más de la mitad de los casos de COVID-19 y alrededor del 70% de las muertes se observaron en individuos afroamericanos, que tienen un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D¹³. Los mecanismos moleculares que expliquen estos hallazgos aún no se han dilucidado por completo; no obstante, sabiendo que los receptores de vitamina D se distribuyen ampliamente en las células del epitelio respiratorio y en las células del sistema inmune¹³, a continuación se presentan 3 posibles mecanismos por los cuales la vitamina D podría tener un efecto de protección ante la infección por COVID-19:

1. **Respuesta antimicrobiana.** La vitamina D mejora la respuesta inmune innata a través de la inducción de catelicidinas y defensinas, que son péptidos antimicrobianos que exhiben actividades directas contra un espectro de microbios, incluyendo los virus^{2, 11, 14}.
2. **Respuesta antiinflamatoria.** La vitamina D ejerce un papel inhibitorio de la inflamación al disminuir la producción de diversas citocinas proinflamatorias que se generan durante los procesos infecciosos, incluidas IL-1, IL-6, IL-23, TNF- α , INF y varias quimiocinas de reclutamiento de células T^{2, 14}. Recordemos que los niveles elevados de citocinas proinflamatorias promueven el daño tisular y se han asociado a enfermedad grave por COVID-19 y aparición de SDRA.
3. **Inducción de la autofagia.** La vitamina D induce la autofagia a través de diversas vías, incluida la liberación de cal-

cio intracelular para activar AMPK, una cinasa esencial para activar varias etapas de la autofagia; la inhibición del mTOR, un regulador negativo de la autofagia; la regulación de la nucleación a través de Beclin1/PI3K; la producción de catelicidina, que actúa como segundo mensajero para la activación de la autofagia a través de la transcripción de genes relacionados con autofagia (ATG); y el aumento de la función de los lisosomas para promover la maduración y degradación^{14, 15}. Cabe recordar que el SARS-CoV-2 regula negativamente la autofagia para facilitar su proliferación. En la **Figura 1** se resumen los 3 mecanismos descritos.

SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D: EVIDENCIA

Parece justificable que la profilaxis con vitamina D pueda contribuir a reducir la gravedad de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, particularmente en entornos donde la hipovitaminosis D es frecuente¹⁶. Un metaanálisis recomienda la suplementación de vitamina D debido a que reduce el riesgo de infecciones respiratorias agudas¹⁰. Ebadi y Montano-Loza (2020) sugieren dosis altas de vitamina D como tratamiento seguro y no invasivo para restaurar los niveles séricos normales de vitamina D y disminuir el riesgo de gravedad y mortalidad por COVID-19¹³. Grant WB, et al. (2020) mencionan que niveles séricos de vitamina D por encima de 100 ó 150 nmol/L ayudan a reducir el riesgo de infección por influenza y por COVID-19; recomiendan tomar en principio 10,000 UI/d de vitamina D durante algunas semanas para aumentar rápidamente las concentraciones y llegar a los valores deseados; posteriormente, continuar con 5,000 UI/día; para el tratamiento de personas con COVID-19, mencionan que pueden ser útiles dosis más altas⁷. La Academia Española de Nutrición y Dietética no recomienda la suplementación sistemática con vitamina D durante el confinamiento sanitario de COVID-19 en la población española, pero sí la recomiendan en algunas situaciones de riesgo particulares, como son niños menores de 1 año de edad, mujeres embarazadas y en lactancia, así como en los pacientes críticos con COVID-19 en los que se confirmen niveles séricos muy bajos de esta vitamina; además, también se recomienda el consumo de alimentos ricos en vitamina D y la exposición sensata al sol, como mínimo en cara, cuello y extremidades¹⁷. Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico en Francia, donde se analizarán dosis altas versus dosis estándar de vitamina D (200,000 UI vs 50,000 UI) en pacientes con alto riesgo de COVID-19; dicho estudio pretende tener los resultados en julio del 2020, y promete aportar información valiosa¹⁸.

Cabe mencionar que la deficiencia de vitamina D es un importante problema de salud pública en todo el mundo en los diferentes grupos de edad¹², y México no es la excepción. Datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del año 2006 analizaron niveles de vitamina D en población mexicana, reportando una prevalencia de deficiencia o insuficiencia (<75 nmol/L) de 39% en niños de 2 a 12 años, 31.11% en adolescentes de 13 a 19 años y 29.8% en adultos mayores de 20 años; en este último, la mayor prevalencia se observó en el grupo de edad de 30 a 49 años (33%) y en mayores de 60 años (32%)⁹. Otro estudio realizado con un grupo de 4,162 mujeres de 20 a 49 años de edad que participaron en la ENSANUT 2012, encontró una prevalencia de deficiencia (<50 nmol/L) y de insuficiencia (≥ 50 nmol/L a <75 nmol/L) de 36.8% y 49.8%, respectivamente¹⁹.

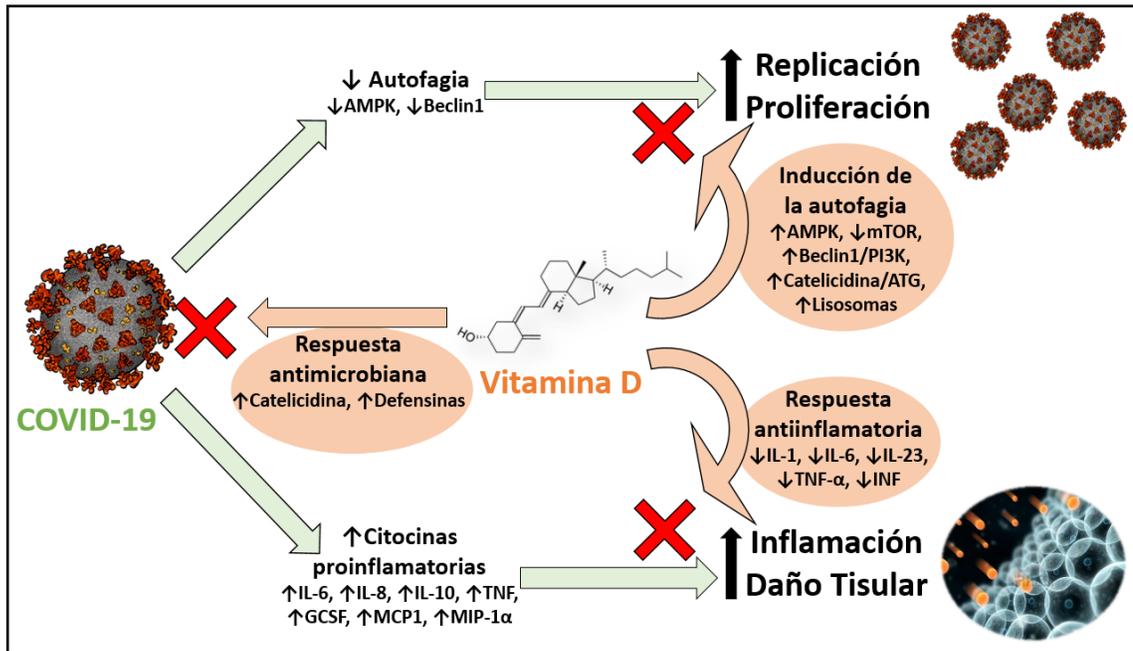


Figura 1. Posibles mecanismos de protección de la vitamina D ante el SARS-CoV-2 (COVID-19): respuesta antimicrobiana, respuesta antiinflamatoria e inducción de la autofagia.

CONCLUSIÓN

Concomitante al SARS-CoV-2, el mundo enfrenta una pandemia de hipovitaminosis D, lo cual a su vez tiene una gran repercusión debido a que los niveles bajos de vitamina D se correlacionan con peores desenlaces de COVID-19. Conocer la patogenia de dicho virus ayuda a entender los posibles mecanismos por los cuales la vitamina D ejerce un efecto protector ante la infección. Los diferentes artículos que sugieren la suplementación de vitamina D para prevenir o disminuir la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, también recomiendan la práctica de estudios más sofisticados para mejorar los niveles y grados de evidencia de tales recomendaciones.

La finalidad del presente escrito es resaltar la importancia de la vitamina D como una medida terapéutica al alcance de todos, que promete no solo disminuir el riesgo de infección por COVID-19, sino también mejorar el pronóstico de los infectados. Por lo tanto, se recomienda la práctica de grandes metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados para corroborar con mayor validez científica la importancia de la suplementación y conocer las dosis más adecuadas para los diferentes contextos. Además, también se recomienda realizar nuevos estudios sobre los niveles de vitamina D en población mexicana, con el objetivo de tener un conocimiento más actualizado respecto a dichas deficiencias, así como tener un mejor panorama de los principales grupos de riesgo.

REFERENCIAS

1. Yang N, Shen HM. Targeting the Endocytic Pathway and Autophagy Process as a Novel Therapeutic Strategy in COVID-19. *Int J Biol Sci.* 2020; 16(10): 1724-31. DOI: [10.7150/ijbs.45498](https://doi.org/10.7150/ijbs.45498)
2. 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):988. DOI: [10.3390/nu12040988](https://doi.org/10.3390/nu12040988)
3. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-10. Ginebra: World Health Organization. 30 de enero de 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=dob2e480_2
4. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Scientific brief: World Health Organization. 29 March 2020. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Transmission_modes/2020.2. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
5. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020; 215: 108427. DOI: [10.1016/j.clim.2020.108427](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427)
6. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang E, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020; 12(4): 372. DOI: [10.3390/v12040372](https://doi.org/10.3390/v12040372)
7. Gassen NC, Papies J, Bajaj T, Dethloff F, Emanuel J, Weckmann K, et al. Analysis of SARS-CoV-2-controlled autophagy reveals spermidine, MK-2206, and niclosamide as putative antiviral therapeutics. *bioRxiv.* 2020. DOI: [10.1101/2020.04.15.997254](https://doi.org/10.1101/2020.04.15.997254)
8. Metabolismo y Nutrición. En: Tortora GJ, Derrickson B. *Principios de Anatomía y Fisiología.* 13a Ed. México: Panamericana; 2013. 1024-64.
9. Flores M, Sánchez LM, Macías N, Lozada A, Díaz E, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSA-NUT 2006. 1ª Ed. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2011. Disponible en: <http://pliopenms05.salud.gob.mx:8080/BasesCDI/Archivos/EstudiosInvestigaciones/ReporteVitaminaD.pdf>
10. 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](https://doi.org/10.1136/bmj.i6583)

11. 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](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.004)
12. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2020. DOI: [10.1007/s40520-020-01570-8](https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8)
13. Ebadi M, Montano-Loza AJ. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr.* 2020. DOI: [10.1038/s41430-020-0661-0](https://doi.org/10.1038/s41430-020-0661-0)
14. Chung C, Silwal P, Kim I, Modlin RL, Jo EK. Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw.* 2020; 20(2): e12. DOI: [10.4110/in.2020.20.e12](https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e12)
15. Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. *Discov Med.* 2011; 11(59): 325-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3285235/>
16. Tian Y, Rong L. Letter: Covid-19, and vitamin D. Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51(10): 995-6. DOI: [10.1111/apt.15764](https://doi.org/10.1111/apt.15764)
17. Baladía E, Almendra R, Marqués M, Moñino M, Martínez P, Camacho S, et al. Suplementación con Vitamina D durante el distanciamiento social por la crisis sanitaria del COVID19. Postura de la Academia Española de Nutrición y Dietética y del Consejo General de Colegios Oficiales de Dietistas-Nutricionistas. Última actualización 2 de abril de 2020. REDNuBE: Academia Española de Nutrición y Dietética, CGCODN; 2020. Disponible en: <https://academianutricionydietetica.org/NOTICIAS/VitaminaD-COVID19.pdf>
18. University Hospital, Angers. COvid-19 and Vitamin D Supplementation: a Multicenter Randomized Controlled Trial of High Dose Versus Standard Dose Vitamin D3 in High-risk COVID-19 Patients (CoVitTrial). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04344041. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344041>
19. Contreras-Manzano A, Villalpando S, Robledo-Pérez R. Vitamin D status by sociodemographic factors and body mass index in Mexican women at reproductive age. *Salud Publica Mex* 2017; 59: 518-25. DOI: [10.21149/8080](https://doi.org/10.21149/8080)

FINANCIAMIENTO

El autor declara que no recibió apoyo financiero de personas físicas o morales.

CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor declara que no tiene conflictos de interés.