Artículo de Revisión / Review Article

El rol de la vitamina D sobre el riesgo de SARS-CoV2/COVID-19 parte I: Revisión narrativa

The role of vitamin D on the risk of SARS-CoV-2 / COVID-19 part I: Narrative review

Héctor Fuentes-Barría^{1*}. <http://orcid.org/0000-0003-0774-0848>

Raúl Aguilera-Eguía². <http://orcid.org/0000-0002-4123-4255>

Catalina González-Wong³. <http://orcid.org/0000-0003-0360-8567>

Sebastián Urbano-Cerda¹. <http://orcid.org/0000-0003-0508-6985>

Valentina Vera-Aguirre⁴. <http://orcid.org/0000-0003-3050-5192>

Brenda Herrera-Serna⁵. <http://orcid.org/0000-0002-3347-2069>

Olga-López-Soto⁵. <http://orcid.org/0000-0002-5045-820X>

1. Programa Magíster en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte Aplicadas al Entrenamiento, Rehabilitación y Reintegro Deportivo. Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás. Santiago, Chile.

2. Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Carrera de Kinesiología. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.

3. Programa Magíster de Gestión en Salud. Facultad de Salud. Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

4. Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Ciencias para el Cuidado de la Salud. Universidad San Sebastián. Santiago, Chile.

5. Universidad Autónoma de Manizales. Manizales, Colombia.

*Dirigir correspondencia: Héctor Fuentes-Barría.
Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás.
Ejército Libertador 146. Santiago, Chile.
E-mail: hectorfuentesbarria@gmail.com

Este trabajo fue recibido el 16 de marzo de 2021.
Aceptado con modificaciones: 12 de abril de 2021.
Aceptado para ser publicado: 03 de mayo de 2021.

RESUMEN

El objetivo de esta revisión fue actualizar la evidencia sobre el rol de la vitamina D y sus posibles mecanismos de acción sobre el COVID-19. En la actualidad se han planteado múltiples beneficios pleiotrópicos asociados a la vitamina D entre los que se ha sugerido un posible efecto inmunomodulador con potencial antiinflamatorio sobre infecciones virales respiratorias como el SARS-CoV-2 responsable de la pandemia COVID-19. En este sentido, la evidencia científica actual plantea una posible asociación entre la insuficiencia de vitamina D (<30 ng/ml) y el riesgo de padecer COVID-19, de modo tal que las recomendaciones más aceptadas por la comunidad científica sugieren una suplementación no superior a la ingesta dietética recomendada (600-800 UI/día) para población sana y de entre 400-2.000 UI/día para poblaciones con riesgo de deficiencia. Por otro lado, la evidencia científica no recomienda una suplementación sistemática >4.000 UI/día, solo respaldando estas recomendaciones en condiciones de riesgo en poblaciones con niveles insuficientes confirmados. Esta revisión concluye que los diversos países como Chile cuya disponibilidad de alimentos ricos en vitamina D son escasos deben procurar suministrar alimentos para combatir la inseguridad alimentaria y alta prevalencia de estados deficitarios relacionados con la incidencia del COVID-19, por tanto para países cuyas medidas sanitarias impidan a la población disponer de alimentos que permitan obtener o mantener niveles suficientes (>30 ng/ml), se sugiere una suplementación de entre 400 a 2.000 UI/día de vitamina D. No obstante, estas asociaciones aún son controversiales por lo que se requiere de más estudios clínicos aleatorizados para tomar decisiones clínicas.

Palabras clave: COVID-19; Deficiencia de vitamina D; Salud pública; Suplementos dietéticos; Vitamina D.

ABSTRACT

The objective of this review was to update the evidence on the role of vitamin D and its possible mechanisms of action on COVID-19. At present, multiple pleiotropic benefits associated with vitamin D have been suggested, among which a possible immunomodulatory effect with anti-inflammatory potential has been suggested on respiratory viral infections such as SARS-CoV-2, responsible for the COVID-19 pandemic. In this sense, current scientific evidence raises a possible association between vitamin D insufficiency (<30 ng/ml) and the risk of COVID-19 illness, in such a way that the most accepted recommendations by the scientific community suggests that supplementation not exceed the recommended dietary intake (600-800 IU/day) for healthy populations and between 400-2.000 IU/day for populations at risk of deficiency. On the other hand, scientific evidence does not recommend systematic supplementation > 4.000 IU/day, only supporting these recommendations in risk conditions in populations with confirmed insufficient levels. This review concludes that in the various countries, such as Chile, whose availability of foods rich in vitamin D is scarce should try to supply food to combat food insecurity and vitamin deficiencies related to the incidence of COVID-19. For countries whose sanitary measures prevent the population from having food that allows obtaining or maintaining sufficient levels (>30 ng/ml), supplementation between 400 and 2.000 IU/day of vitamin D is suggested. However, these associations are still controversial, more randomized clinical trials are needed to make clinical decisions.

Keywords: COVID-19; Dietary supplements; Public health; Vitamin D; Vitamin D Deficiency.

INTRODUCCIÓN

Existen cinco formas de vitamina D (D_1 - D_5) liposolubles, de las cuales la vitamina D_2 y D_3 han sido las más estudiadas, la vitamina D_2 es sintetizada principalmente en forma endógena a través de la dieta a nivel de intestino delgado, mientras que la vitamina D_3 también se puede obtener por medio de la exposición a luz ultravioleta (280-320 nm)^{1,2,3}.

Esta vitamina se caracteriza por presentarse en la mayoría de los tejidos corporales cumpliendo múltiples funciones biológicas entre las que destacan la regulación del metabolismo del calcio^{1,2,3}. Además de otras acciones extraóseas o pleiotrópicas entre las que destacan posibles sobre el cáncer, diabetes mellitus tipo I y II, obesidad, hipertensión, sarcopenia e infecciones sistémicas como el coronavirus (COVID-19) entre otras patologías^{4,5,6,7,8,9,10,11}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó al COVID-19 como una nueva enfermedad cuya etiología fue atribuida a un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) registrado a fines del año 2019 en la ciudad de Wuhan en China^{12,13,14}. Este nuevo coronavirus se caracteriza por presentar múltiples síntomas entre los que se destacan la fiebre, tos seca, mialgia, fatiga, dificultad respiratoria; y en menor medida, diarrea, náuseas y vómitos, siendo su medio de propagación la inhalación de gotitas respiratorias producto de contactos estrechos^{15,16}. En la actualidad el COVID-19 es considerado como una grave amenaza para la salud pública mundial debido a que ya adquirió la categoría de pandemia registrando una capacidad de transmisión reproductiva básica (R_0) de entre 1,4 a 2,5, lo que significa que una persona infectada es capaz de contagiar entre 1,4 a 2,5 personas diariamente generando una potencial saturación de los sistemas de salud que hasta el 15 de marzo de 2021 reportaban 119,9 millones de casos confirmados y 2,6 millones de muertos a nivel mundial según el Centro de Recursos sobre Coronavirus de la Universidad Johns Hopkins^{15,16,17,18,19}.

En este contexto, se han establecido una serie de medidas de prevención que incluyen el uso de mascarillas, distanciamiento social, cuarentenas, entre otras.²⁰. Además de un creciente interés en la comunidad científica por indagar métodos alternativos como la suplementación nutricional de vitamina D conocida por su potencial capacidad pleiotrópica en torno a un posible efecto inmunomodulador sobre infecciones virales del tracto respiratorio, planteándose la existencia de dos posibles vías de interacción entre esta vitamina y el riesgo de COVID-19. la primera de estas se encuentra relacionada con la modulación de los sistemas inflamatorios a nivel de células T pulmonares (potencial antiinflamatorio) y una segunda vía asociada a la capacidad de regulación de la angiotensina modulada a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), proponiendo la evidencia reciente que un nivel sérico deficiente (<20 ng/ml) puede aumentar la sintomatología y mortalidad de las infecciones causadas por microorganismos debido a la inhibición del sistema inmunológico, siendo estos posibles beneficios en torno a la administración y suplementación de vitamina D como tratamiento para el COVID-19 aún siendo objeto de debate producto de la comorbilidad generada por causa de la obesidad, hipertensión, problemas cardíacos y otros trastornos respiratorios^{10,21,22,23,24}.

Por esta razón, el propósito de la revisión fue actualizar la evidencia sobre el rol de la vitamina D y sus posibles mecanismos de acción sobre el COVID-19. Para cumplir con este objetivo se procedió a realizar una revisión narrativa de la literatura.

METODOLOGÍA

Se consultaron las siguientes bases de datos: Medline, CENTRAL y el motor de búsqueda Google Académico en marzo del 2021. La estrategia de búsqueda se realizó combinando el uso del operador booleano "AND" con los siguientes términos Medical Subject Headings (MeSH):

Vitamin D; Vitamin D déficit; COVID-19; COVID-19 drug treatment. Se incluyeron en esta revisión, estudios que evaluarán el efecto de la vitamina D sobre el riesgo de COVID-19.

SARS-COV-2 Y COVID-19

Hasta el año 2019 sólo se registraban seis tipos diferentes de coronavirus. Cuatro de estos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1) asociados generalmente a sintomatología de resfriado común, mientras que los dos restantes relacionados a dos grandes pandemias en las últimas décadas. El síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) con una tasa de mortalidad del 10% y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) con una tasa del 37% de mortalidad¹³. No obstante, a fines del 2019 en la ciudad de Wuhan en China el Comité Internacional de Taxonomía de Virus registró un nuevo tipo de coronavirus integrante de la familia Coronavirinae (género Betacoronavirus o Beta-CoVs) de genoma tipo ácido ribonucleico (ARN) no segmentado denominado como SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19 relacionada a diversos grados de sintomatología respiratoria que van desde el resfriado común y su sintomatología (fiebre, tos seca, mialgia y fatiga entre otros) hasta infecciones respiratorias complejas asociadas a dificultad respiratoria, diarrea, náuseas y vómitos^{12,13,25,26}. Este nuevo coronavirus comparte el 79,5% del genoma del SARS-CoV, sugiriendo esta similitud genómica una patogenia similar con otros virus como la influenza y el metapneumovirus humano^{13,25}. En términos generales el genoma de SARS-CoV-2 codifica la información genética requerida para la síntesis de las proteínas virales no estructurales, accesorias y estructurales, siendo la expresión de estas proteínas distintas ya que las de origen no estructural surgen en base a un polipéptido precursor, mientras que las accesorias y estructurales surgen a partir de la síntesis y traducción del ARN^{27,28,29,30,31}.

Estos procesos de alteraciones bioquímicas comunes entre el SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios se desarrollan a nivel del tracto respiratorio inferior (neumocitos pulmonares tipo II) en donde la unión del virus con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2, por su sigla en inglés) y la posterior escisión de este producto del procesamiento proteolítico de la transmembrana tipo 2 (TMPRSS2 por su sigla en inglés) sugiere que tanto el ACE-2 como TMPRSS2 son necesarios para el ingreso y replicación del SARS-CoV-2 en las células humanas susceptibles^{32,33,34,35}. Permitiendo explicar mediante la presencia del ACE-2 la generación una respuesta inmune exacerbada de tipo inflamatoria que puede desencadenar una insuficiencia respiratoria o un daño multisistémico potencialmente letal producto de la expresión del ACE-2 en otros órganos como el hígado, riñones y cerebro^{7,36,37,38,39,40,41}.

Metabolismo de la vitamina D, respuesta inmunomoduladora y COVID-19

Entre las dos formas más estudiadas de vitamina D, la vitamina D₂ puede obtenerse en forma endógena a través

de la dieta a nivel de intestino delgado, mientras que la vitamina D₃ puede ser sintetizada también por medio de la exposición a la luz ultravioleta (280 a 320 nm) producto del gen DHCR7, sintetizador de la enzima 7-dehidrocolesterol involucrada en la apertura del anillo B7-dehidrocolesterol y posterior formación del pre-colecalciferol (pre vitamina D) y colecalciferol, tanto la vitamina D₂ como D₃ son transportadas a través del torrente sanguíneo hacia el hígado, riñón y otros órganos donde son sometidas a una serie de tres procesos de hidroxilación (25-hidroxilación, 1 α -hidroxilación y 24-hidroxilación) gobernados por los citocromos (CYP) presentes en aproximadamente el 5% del genoma humano^{3,42,43}.

Estos tres procesos inician con la enzima 25-hidroxilasa involucrada en el proceso de 25-hidroxilación de la vitamina D₃ a nivel hepático, donde tanto la vitamina D₂ como D₃ son sintetizadas bajo la forma de calcidiol o 25(OH)-D₃ por medio de los genes CYP2R1 y CYP27A1. El calcidiol resultante es movilizado hacia el riñón en donde puede ser inactivado por una segunda hidroxilación (24-hidroxilación) mediante la acción de la enzima 24-hidroxilasa codificada por el gen CYP24A1, permitiendo estas 2 hidroxilaciones regular la velocidad del proceso de síntesis, mientras que el calcidiol no inactivado será expresado en forma tisular bajo la forma de calcitriol activo o 1,25 (OD)₂-D₃ producto de una tercera hidroxilación (1 α -hidroxilación) gobernada por la acción enzimática 1 α -hidroxilasa y su gen CYP27B1, siendo este proceso final inducido por la parathormona (PTH) y calcidiol e inhibida por los moduladores endocrinos (calcio y fósforo) y el propio calcitriol. Finalmente, la actividad de la vitamina D sobre los tejidos diana es modulada por la unión del calcitriol al receptor de vitamina D (RVD) el cual inicia mediante la cascada de señalización la transcripción de múltiples genes (complejo heterodímero) implicados en la regulación, crecimiento e inmunidad celular y por consecuencia en posibles beneficios pleiotrópicos (Figura 1)^{3,42,43,44}.

Como se describió anteriormente, se han postulado algunas hipótesis mediante el cual la vitamina D puede modular un posible efecto inmune sobre infecciones virales del tracto respiratorio como el COVID-19^{45,46}. En este sentido, se ha sugerido un mecanismo potencial antiinflamatorio (tormenta de citoquinas) generado a partir de péptidos antimicrobianos (catelicidina) modulados por medio de las células T helper tipo 2 (Th2) que suprimen la acción de las células T colaboradoras tipo 1 (Th1) responsables de inhibir las citoquinas inflamatoria IL-2 e interferón gamma (INF- γ) presentes en infecciones virales severas como las atribuidas al SARS-CoV-2^{9,36,47,48,49}. Además de también atribuirle a la vitamina D una acción directa moduladora sobre el SRAA, involucrado en la hemodinamia del medio interno presente en la mayoría de las células y receptores enzimáticos, de modo tal que se sugiere que esta vitamina podría contrarrestar la exaltación del SRAA vinculado al ingreso y replicación del SARS-CoV-2 mediante los receptores ACE-2 degradadores la de angiotensina 2^{50,51}. En este contexto, la reducción en la actividad enzima convertidora

Figura 1: Metabolismo de la vitamina D. Fuente: Adaptación del trabajo González et al.³ y Holick et al.⁴⁴.

de angiotensina (ACE, por su sigla en inglés) y el aumento en la actividad en la ACE-2 genera una disminución sobre la liberación de las citocinas involucradas en los procesos proinflamatorios en infecciones respiratorias severas, además de una recuperación del balance ACE/ACE-2, de modo tal que la disminución sobre la angiotensina II y aumento del ACE-2 se ha vinculado a un posible efecto protector ante el ingreso y replicación del SARS-CoV-2 a nivel de células parenquimáticas pulmonares (Figura 2)^{7,32,33,34,35,52,53,54,55}. No obstante, esta posible asociación aún es controversial, puesto que algunos estudios como el realizado por Ilie et al.⁹, no han establecido relación entre esta vitamina y las infecciones del tracto respiratorio.

En cuanto a las infecciones del tracto respiratorio una síntesis amplia realizada por Bradley et al.⁵⁶, reportó la no existencia de evidencia concluyente relacionada a

los efectos de la suplementación con vitamina D sobre la prevención y tratamiento de infecciones respiratorias agudas en población general no logrando tampoco evidenciar el impacto de la suplementación con vitamina D sobre la gravedad (lesión pulmonar) o la duración del cuadro clínico (tiempo de hospitalización) infeccioso respiratorio agudo. Sin embargo, si evidenció cambios consistentes en torno a la deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml) e insuficiencia (<30 ng/ml) asociada con un mayor riesgo de infecciones respiratorias agudas y un alto margen de seguridad (muy pocos eventos adversos) generado a partir de una amplia variedad de estrategias de suplementación en niños o adultos, mientras que otro metaanálisis siguiendo esta misma línea observa una reducción sobre la incidencia de enfermedades respiratorias infecciosas producto de una suplementación de vitamina D⁵⁷.

Figura 2: Vitamina D y posible mecanismo de entrada y replicación del SARS-CoV-2/ Fuente: Adaptación del trabajo Mansur et al.⁵⁴.

Niveles de vitamina D

No existe un consenso internacional en torno a los puntos de corte para el diagnóstico de niveles de suficiencia de vitamina D medidos a través de la prueba 25-hidroxivitamina D 25(OH)₂D₃. Algunas organizaciones como el Instituto Nacional de Estados Unidos (IOM, por su sigla en inglés) ha propuesto una serie de directrices para la clasificación de estados y niveles séricos, siendo la deficiencia (≤ 20 ng/ml) e insuficiencia (≤ 29 ng/ml) reportada en más de la mitad de la población mundial, motivo por el cual el IOM recomienda una suplementación de entre 600 a 800 UI/día para población sana en tanto la Sociedad Endocrina de Estados Unidos en su Guía de Práctica Clínica basa sus recomendaciones en torno a la suplementación de entre 400 a 2.000 UI/día de vitamina D para alcanzar niveles de suficiencia (≥ 30 ng/ml) asociado a beneficios pleiotrópicos

en poblaciones sanas dependiendo de las circunstancias clínicas y el rango etario (Tablas 1 y 2)⁴⁴.

En este sentido, del Comité Asesor Científico de Nutrición del Reino Unido no recomienda suplementar vitamina D a personas únicamente como prevención y/o tratamiento para COVID-19. Excepto cuando se participa en un estudio clínico, siendo su recomendación solo usar 400 UI/día para evitar un nivel sérico deficiente, puesto que una suplementación de altas dosis por periodos prolongados puede generar una hipercalcemia asociada a daño óseo, renal y cardíaco⁵⁸.

En la actualidad existe una creciente evidencia que relaciona la insuficiencia de vitamina D con el riesgo de COVID-19⁵⁸, reportando algunos metaanálisis lo siguiente; Liu et al.⁷, al analizar 361.934 participantes concluyó que la deficiencia o insuficiencia de vitamina D se asoció a un mayor riesgo de COVID-19 (Odds Ratio (OR)= 1,43,

Tabla 1. Ingestas de vitamina D recomendadas por el Instituto de Medicina y Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos para infantes, niños, jóvenes, adultos y adultos mayores.

Edad	Instituto de Medicina de Estados Unidos				SE USA para pacientes con riesgo de deficiencia	
	AI (µg / UI)	EAR (µg / UI)	RDA (µg / UI)	UL (µg / UI)	Requerimiento diario (UI)	UL (UI)
0-6 meses	10 / 400	-	-	25 / 1.000	400-1.000	2.000
6-12 meses	10 / 400	-	-	38 / 1.500	400-1.000	2.000
1-3 años	-	10 / 400	15 / 600	63 / 2.500	600-1.000	4.000
4-8 años	-	10 / 400	15 / 600	75 / 3.000	600-1.000	4.000
9-13 años	-	10 / 400	15 / 600	100 / 4.000	600-1.000	4.000
14-18 años	-	10 / 400	15 / 600	100 / 4.000	600-1.000	4.000
19-30 años	-	10 / 400	15 / 600	100 / 4.000	1.500-2.000	10.000
31-50 años	-	10 / 400	15 / 600	100 / 4.000	1.500-2.000	10.000
51-70 años	-	10 / 400	15 / 600	100 / 4.000	1.500-2.000	10.000
>70 años	-	10 / 400	20 / 800	100 / 4.000	1.500-2.000	10.000

* SE USA= Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos; AI: ingesta adecuada, EAR: requerimiento promedio estimado, RDA: ingesta dietética recomendada, UL: nivel de ingesta superior tolerable. Fuente: Adaptación del trabajo de Holick et al⁴⁴.

Tabla 2. Interpretación niveles séricos de vitamina D según el Instituto de Medicina de Estados Unidos.

Niveles séricos	Unidades convencionales (ng/ml)	Sistema internacional de unidades (mmol/l)
Deficiencia severa	<12	<30
Deficiencia	<20	<50
Insuficiencia	21-29	52,5-72,5
Suficiencia	>30	>75
Toxicidad asociada a hipercalcemia	>150	>375

Fuente: Adaptación del trabajo de Holick et al⁴⁴.

Intervalo de confianza (IC 95%: 1,00-2,05), observando en su análisis niveles séricos más bajos en personas positivas a COVID-19 en comparación a personas negativas para COVID-19 (Diferencia de medias estandarizadas (DME)= -0,37; IC 95%= -0,52 a -0,21). En la investigación liderada por Munshi et al.⁵⁹, al estudiar a 376 pacientes críticos reportó un nivel sérico medio de 8,7 ng/ml de vitamina D (IC 95%= 15,36 - 28,45) y un nivel significativamente más bajo en los pacientes con mal pronóstico en comparación a los pacientes con buen pronóstico (DME -0,58 IC 95%= -0,83 a -0,34). El trabajo de Shah et al.⁶⁰, luego de analizar a 532 pacientes hospitalizados observó un requerimiento de

Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) más bajo en pacientes con suplementos de vitamina D en comparación a pacientes sin suplementos (OR: 0,36; IC 95%). Sin embargo, el estudio de Pereira et al.⁶¹ al observar a 372.332 pacientes no asoció el nivel de vitamina D con una mayor probabilidad de infección por COVID-19 (OR= 1,35; IC 95%= 0,80-1,88), aunque observó un 64% más de deficiencia en los casos graves de COVID en comparación con los casos leves (OR= 1,64; IC 95%= 1,30-2,09), siendo la insuficiencia quizás la principal causa del aumento en la hospitalización (OR= 1,81; IC 95%= 1,41-2,21) y la mortalidad por COVID-19 (OR 1,82; IC 95%= 1,06-2,58).

Las recomendaciones más aceptadas por la comunidad científica para población sin riesgo de deficiencia se han centrado sobre el uso de dosis no superior a la ingesta dietética recomendada (RDA, por su sigla en inglés), en tanto para poblaciones con riesgo de deficiencia se ha sugerido no sobrepasar el nivel de ingesta superior tolerable (UL, por su sigla en inglés), centrándose las recomendaciones de algunos estudios en niveles entre 800 a 1.200 UI vitamina D/día para contrarrestar insuficiencias séricas relacionadas a posibles infecciones por COVID-19 (efecto pleiotrópico), no obstante, estos valores de dosificación también son controvertidos puesto que algunos autores han reportado una nula asociación al ajustar los factores de comorbilidad implicados en la gravedad y mortalidad del COVID-19^{49,62,63,64,65}.

En cuanto a las recomendaciones en torno a mega dosis, algunos autores las sugieren como un tratamiento seguro y no invasivo para recuperar los niveles séricos óptimos de vitamina D y así disminuir el riesgo de gravedad y mortalidad por COVID-19, siendo los adultos mayores los más propensos al riesgo de COVID-19 producto del envejecimiento e insuficiencia natural de esta vitamina^{47,48}. Siguiendo esta línea de argumentación Grant et al.⁴⁸, no logró establecer niveles de toxicidad e hipercalcemia en niveles séricos medios en torno a los 78,6 ng/ml, motivo por el cual recomienda alcanzar niveles séricos >40 ng/ml por medio de una administración de 10.000 UI/día durante seis meses con el objetivo de aumentar rápidamente las concentraciones séricas hasta un nivel suficiente para posteriormente continuar con dosis de 5.000 UI/día con el objetivo de ayudar a un posible combate contra el COVID-19, en tanto Mansur et al.⁵⁴, plantea la suplementación de mega dosis de entre 5.000 a 10.000 UI/día o bien 50.000 a 100.000 UI por semana para lograr un rápido incremento en los niveles plasmáticos de vitamina D, mientras que otros autores reportan mejoras sobre la microbiota intestinal y la disminución de infecciones intrahospitalarias hasta en un 33% por cada 10 ng/ml de incremento sobre los niveles séricos suficientes (30 a 50 ng/ml)^{66,67,68}.

Estas recomendaciones aún son controversiales, ya que organizaciones como la Academia Española de Nutrición y Dietética y el Comité Asesor Científico de Nutrición del Reino Unido no recomiendan una suplementación sistemática de mega dosis, solo respaldando este tipo de recomendaciones en condiciones de riesgo en poblaciones con niveles séricos insuficientes confirmados no existiendo evidencia científica sólida que respalde la suplementación en dosis >4.000 UI/día correspondientes al nivel de ingesta superior tolerable (UL, por su sigla en inglés)^{11,58,69}.

En este contexto, la importancia de realizar una medición de niveles séricos de vitamina D radica en un acceso oportuno a evaluaciones que permiten determinar valores de ingesta requeridos en función de las recomendaciones disponibles en diversas guías de práctica clínica generando la evaluación sérica de vitamina D una disminución de la prescripción indiscriminada sin un análisis exhaustivo de

riesgo que puede dar lugar una prescripción inadecuada en personas que no la requieren o insuficiente en personas que requieren mayores dosis⁷⁰.

Vitamina D y COVID-19 en Chile

En Chile existe una población de 17,5 millones, de los cuales cabe destacar que el 87% de la población entre 15 a 49 años y el 86,6% de los adultos mayores presenta estados séricos insuficientes (<30 ng/ml)^{71,72}. Esta deficiencia se ha relacionado a múltiples complicaciones óseas y posibles efectos pleiotrópicos que han cobrado una gran relevancia por causa del rápido avance del COVID-19 que hasta el día 15 de marzo del 2021 reportaba 891.110 casos positivos y 21.674 muertes¹⁷.

El rápido avance de esta pandemia ha generado una potencial crisis alimentaria y sanitaria con repercusiones sociales, económicas y políticas en países latinoamericanos como Venezuela, Guatemala, Honduras, Haití, El Salvador y Chile, caracterizándose este último por implementar diversas medidas gubernamentales que incorporan un estado de excepción constitucional que permite por medio del toque de queda y cuarentenas parciales ejercer un control sanitario, además de la creación de un plan económico de emergencia que involucra al sistema de educación, comercio, transporte y salud, siendo este último el responsable del plan nacional de vacunación^{73,74}.

En este sentido, en la actualidad la principal estrategia de prevención utilizada por el gobierno de Chile ha sido en torno al plan nacional de vacunación, el cual hasta el 15 de marzo del 2021 alcanzaba los 1,7 millones de personas completamente vacunadas por los laboratorios Pfizer, BioNTech y Sinovac⁷⁵. Sin embargo, a pesar de la exitosa estrategia de vacunación, organizaciones como la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO por su sigla en inglés) y Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) han planteado la incorporación de iniciativas o campañas gubernamentales enfocadas sobre el aseguramiento de un acceso a alimentos saludables de un gran valor nutricional (productos frescos y nutritivos), motivo por el cual Chile ha invertido una gran cantidad de recursos económicos en planes gubernamentales enfocados a reforzar los programas de entrega estatal de canastas alimentarias para combatir la inseguridad alimentaria, mientras que otros países como Brasil siguiendo esta misma ha reorganizado su Programa Nacional de Alimentación Escolar (PNAE) para lograr entregar canastas de alimentos a los cerca de 42 millones de niños y niñas de educación básica^{76,77}.

En este contexto, la comunidad científica ha investigado múltiples estrategias preventivas complementarias entre las que destaca el uso de la vitamina D y su posible impactado correctivo sobre perfiles dietéticos alterados (insuficiencia de vitamina D) producto de múltiples factores como la creciente inseguridad alimentaria generada por el confinamiento, la baja ingesta alimentaria por causa del limitado número de fuentes de esta vitamina y la baja síntesis cutánea producto

de la ubicación geográfica de las ciudades al sur de Talca (latitud >35°S)^{77,78,79,80}.

CONCLUSIONES

Los diversos países como Chile cuya disponibilidad de alimentos ricos en vitamina D son escasos, deben procurar suministrar alimentos para combatir la inseguridad alimentaria y alta prevalencia de estados deficitarios relacionados con la incidencia del COVID-19, por tanto para países cuyas medidas sanitarias impidan a la población disponer de una alimentación que permitan obtener o mantener niveles suficientes (>30 ng/ml), se sugiere realizar una suplementación de entre 400 a 2.000 UI/día de vitamina D. No obstante, estas asociaciones aún son controversiales por lo que se requiere de más estudios clínicos aleatorizados para tomar decisiones clínicas.

Financiamiento: Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

REFERENCIAS

- Fuentes-Barría H, Aguilera Eguía R, González Wong C. The role of vitamin D in the prevention of falls among subjects with sarcopenia. *Rev Chil Nutr.* 2018; 45: 279-284.
- Fuentes-Barría H, Aguilera Eguía R, Urbano-Cerda S, Vera-Aguirre V, González Wong C. The role of vitamin D in preventing falls in subjects with sarcopenia part II: Requirement of the elderly. *Rev Chil Nutr.* 2020; 47: 830-835.
- González-Wong C, Fuentes-Barría H, Aguilera-Eguía R, Urbano-Cerda S, Vera-Aguirre V. The role of vitamin D in preeclampsia risk: A narrative review. *Rev Chil Nutr.* 2021; 48: 118-125.
- Liu J, Dong Y, Lu C, Wang Y, Peng L, Jiang M, et al. Meta-analysis of the correlation between vitamin D and lung cancer risk and outcomes. *Oncotarget.* 2017; 8: 81040-811051.
- Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, et al. Influence of vitamin d on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients.* 2019; 11: 2185.
- Lucato P, Solmi M, Maggi S, Bertocco A, Bano G, Trevisan C, et al. Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and metaanalysis. *Maturitas.* 2017; 100: 8-15.
- 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.
- Yisak H, Ewunetei A, Kefale B, Mamuye M, Teshome F, Ambaw B, et al. Effects of vitamin D on COVID-19 infection and prognosis: A systematic review. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021; 14: 31-38.
- 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; 32: 1195-1198.
- Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J. Infect. Public Health.* 2020;13: 1373-1380.
- Lanham-New SA, Webb AR, Cashman KD, Buttriss JL, Fallowfield JL, Masud T, et al. Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ Nutr Prev Health.* 2020; 3: 106-110.
- World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization. Geneva (Suiza); 2020. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: What we know so far. *Pathogens.* 2020; 9: 231.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Li Shi Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19, 141-154.
- Canals L. Mauricio. Concepts for good decision-making in the COVID-19 pandemic in Chile. *Rev Chil Infectol.* 2020; 37: 170-172.
- Pastrian-Soto G. Genetic and molecular basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) mechanisms of pathogenesis and Immune. *Int J Odontostomat* 2020; 14: 331-337.
- Johns Hopkins University.COVID-19 Map-Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med.* 2020; 9: 575.
- Han Q, Lin Q, Jin S, You L. Coronavirus 2019-nCoV: A brief perspective from the front line. *J Infect.* 2020; 80: 373-377.
- Ochoa-Rosales C, González-Jaramillo N, Vera-Calzaretta, A, Franco OH. Impact of mitigation measures on the COVID-19 pandemic in Chile: Preliminary data for the period April 14 to May 14. *Rev Salud Publica.* 2020; 22: 1-6.
- Gruber-Bzura BM. Vitamin D and influenza-prevention or therapy? *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 2419.
- Speeckaert MM, Delanghe JR. Association between low vitamin D and COVID-19: don't forget the vitamin D binding protein. *Aging Clin Exp Res.* 2020; 32: 1207-1208.
- Whittemore P. B. COVID-19 fatalities, latitude, sunlight, and vitamin D. *Am J Infect Control.* 2020; 48: 1042-1044.
- Alberca RW, Oliveira LM, Branco ACCC, Pereira NZ, Sato MN. Obesity as a risk factor for COVID-19: An overview. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020: 1-15.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-273.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382: 727-733.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395: 565-574.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020; 24: 91-98.
- Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021; 54: 159-163.
- Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020; 27: 325-328.
- Zhang YZ, Holmes EC. A Genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2. *Cell.* 2020; 181: 223-227.

32. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020; 5: 562-569.
33. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell.* 2020; 181: 894-904.e9.
34. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020; 581: 215-220.
35. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020; 581: 221-224.
36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506.
37. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054-1062.
38. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity.* 2020; 52: 731-733.
39. Ong EZ, Chan YFZ, Leong WY, Lee NMY, Kalimuddin S, Haja Mohideen SM, et al. A dynamic immune response shapes COVID-19 progression. *Cell Host Microbe.* 2020; 27: 879-882.e2.
40. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020; 80: 607-613.
41. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020; 9: 1-7.
42. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and autoimmune diseases: is vitamin D receptor (VDR) polymorphism the culprit? *Isr Med Assoc J.* 2017; 19: 438-443.
43. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiríksdóttir G, Gaksch M, Grübler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One.* 2017; 12: e0180512.
44. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18: 153-165.
45. Teymouri-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol.* 2019; 29: e2032.
46. Kara M, Ekiz T, Ricci V, Kara Ö, Chang KV, Özçakar L. 'Scientific Strabismus' or two related pandemics: coronavirus disease and vitamin D deficiency. *Br J Nutr.* 2020; 124: 736-741.
47. Sharifi A, Vahedi H, Nedjat S, Rafiei H, Hosseinzadeh Attar MJ. Effect of single dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: A randomized placebo-controlled trial. *APMIS.* 2019; 127: 681-687.
48. 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: 988.
49. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14: 561-565.
50. Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. Inhibitors of RAS might be a good choice for the therapy of COVID-19 pneumonia. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43: E014.
51. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020; 81: 537-540.
52. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide induced acute lung injury via regulation of the renin angiotensin system. *Mol Med Rep.* 2017; 16: 7432-7438.
53. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, Prindle T, Fulton WB, Wang S, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018; 314: L17-31.
54. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Insera F, Ferder L, Manucha W. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clin Investig Arterioscler.* 2020; 32: 267-277.
55. Jakovac H. COVID-19 and vitamin D-Is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020; 318: E589.
56. Bradley R, Schloss J, Brown D, Celis D, Finnell J, Hedo R, et al. The effects of vitamin D on acute viral respiratory infections: A rapid review. *Adv Integr Med.* 2020; 7: 192-202.
57. Iacobucci G. Vitamin D supplementation does cut respiratory infections, new study suggests. *Br Med J.* 2017; 356: j847.
58. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny RA, Quinton R, Rhodes J, Subramanian S, Thickett D. Preventing vitamin D deficiency during the COVID-19 pandemic: UK definitions of vitamin D sufficiency and recommended supplement dose are set too low. *Clin Med (Lond).* 2021; 21: e48-e51.
59. Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, Elshazli RM, Jardak C, Sultana N, et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021; 93: 733-740.
60. Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 & disease severity: A meta-analysis. *QJM.* 2021; 114: 175-181.
61. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020; 1-9.
62. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients.* 2020; 12: 1359.
63. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov.* 2020; 6: 100041.
64. Tian Y, Rong L. Does vitamin D have a potential role against COVID-19? Authors' reply letter. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 52: 410-411.
65. Adams KK, Baker WL, Sobieraj DM. Myth Busters: Dietary supplements and COVID-19. *Ann Pharmacother.* 2020; 54: 820-826.
66. Charoenngam N, Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. The effect of various doses of oral vitamin D3 supplementation on gut microbiota in healthy adults: A randomized, doubleblinded, dose-response study. *Anticancer Res.* 2020; 40: 551-556.
67. Laviano E, Sanchez Rubio M, González-Nicolás MT, Palacian MP, López J, Gilaberte Y, et al. Association between preoperative levels of 25-hydroxyvitamin D and hospitalacquired infections after hepatobiliary surgery: A prospective study in a third-level hospital. *PLoS One.*

- 2020; 15: e0230336.
68. Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. Disassociation of vitamin D's calcemic activity and non-calcemic genomic activity and individual responsiveness: A randomized controlled double-blind clinical trial. *Sci Rep.* 2019; 9: 17685.
69. Mayares G. The role of vitamin D in SARS-CoV-2 infection. *Rev Cadena Cereb.* 2020; 4: 50-54.
70. Herrera-Molina E, González NY, Low-Padilla E, Oliveros-Velásquez JD, Mendivelso-Duarte F, Gómez-Gómez OV, et al. Recommendations for the rational use of the 25-hydroxyvitamin D test Policy Brief. *Rev Colomb Nefrol.* 2019; 6: 179-192.
71. Ministry of Health. National Health Survey 2016-2017. Chile's Government. <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>
72. National Statistics Institute. Synthesis of results CENSUS 2017. Chile's <https://www.censo2017.cl/>
73. Bonvecchio Arenas A, Bernal J, Herrera Cuenca M, Aldana MF; Gutiérrez M, Irizarry L, et al. Micronutrient recommendations for vulnerable groups in context of undernutrition, during the COVID-19 pandemic in Latin America. *Arch Latinoam Nutr.* 2019; 69: 259-273.
74. Ramírez-Pereira M, Pérez Abarca R, Machuca-Contreras F. Public policies for health promotion in the context of Covid-19, in Chile, an approximation from the situational análisis. *Glob Health Promot.* 2021; 28: 127-136.
75. Ministry of Health. Vaccine SARS-CoV-2. Chile's Government. https://informesdeis.minsal.cl/SASVisualAnalytics/?reportUri=%2Freports%2Freports%2F9037e283-1278-422c-84c4-16e42a7026c8§ionIndex=1&sso_guest=true&sas-welcome=false
76. FAO, CEPAL. Food systems and COVID-19 in Latin America and the Caribbean: food consumption habits and malnutrition. Bulletin. N°10, Santiago FAO.2020 <https://repositorio.cepal.org/handle/11362/45794>
77. Rodríguez Osiac L. Let's avoid food insecurity in COVID-19 time in Chile. *Rev Chil Nutr.* 2020; 47: 347-349.
78. ENCA. National Survey of Food Consumption. Final report. Department of Nutrition. School of Nutrition. School of Public Health. School of Medicine. Microdata Center, Faculty of Economics and Business. University of Chile. <http://www.saludpublica.uchile.cl/noticias/107837/encuesta-nacional-de-consumo-alimentario>
79. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. 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; 51: 1434-1437.
80. Ruiz-Roso MB, de Carvalho Padilha P, Mantilla-Escalante DC, Ulloa N, Brun P, Acevedo-Correa D, et al. Covid-19 confinement and changes of adolescent's dietary trends in Italy, Spain, Chile, Colombia and Brazil. *Nutrients.* 2020; 12: 1807.