

Potenciales mecanismos y efectos biológicos de la Vitamina D en COVID-19: Una revisión narrativa

Potential mechanisms and biological effects of Vitamin D in COVID-19: A narrative review

Jairo Esteban Sanguino-Ortega*, Juan Diego Satizábal-Rodríguez, Daniel Fernando Laverde - Villamil, Cristian Alveiro Santos-Gonzalez, Angelica María González-Clavijo

1 Departamento de ciencias fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Sr. Jairo Esteban Sanguino Ortega. Dirección: Cra. 21 #63A - 21. Barrio Muequetá, Bogotá, Colombia. Tel. 314-2474956. Correo electrónico: jsanguino@unal.edu.co.

Recibido: 3 de febrero de 2022.

Aceptado: 12 de mayo de 2022.

Publicado en línea: 15 de mayo de 2022.

DOI: 10.35454/rncm.v5n2.373

Obra bajo [licencia Creative Commons \(CC BY-NC-SA 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



PUNTOS CLAVE:

1. La vitamina D mejora los mecanismos de respuesta inmune innata a la vez que protege contra la respuesta inflamatoria exacerbada suprimiendo citoquinas proinflamatorias.
2. La enzima convertidora de angiotensinógeno 2 (ACE2) cumple con cambios fisiológicos a nivel del sistema renina angiotensina (SRA) al estar bajo una infección de COVID-19.
3. La vitamina D favorece la resolución apropiada de enfermedades infecciosas, varias de ellas respiratorias
4. La vitamina D estimula la expresión de *gap protein* y *tight junction protein* que ayudan a mantener la integridad del epitelio impidiendo la penetración del virus.
5. Existe una plausibilidad biológica de los beneficios nutricionales de la vitamina D en la infección por COVID-19

RESUMEN

Recientes estudios han reportado efectos benéficos de la vitamina D tanto en la prevención como en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19. Esto se ha relacionado principalmente con sus mecanismos de acción dentro del sistema renina angiotensina (SRA), la respuesta inmunitaria y regulaciones de citoquinas proinflamatorias; ejes de importancia en la fisiopatología de la COVID-19. El objetivo de esta revisión es dilucidar los efectos biológicos de la Vitamina D en relación con la COVID-19, describiendo los mecanismos bioquímicos que explican los resultados clínicos en favor de la suplementación de vitamina D.

Palabras Clave: COVID-19, Vitamina D, Sistema Inmunológico, Sistema Renina-Angiotensina.

ABSTRACT

Recent studies have reported beneficial effects of vitamin D both in the prevention and treatment of COVID-19 disease. This has been mainly related to its mechanisms of action within the renin angiotensin system (RAS), the immune response, and the regulation of proinflammatory cytokines; axes of importance in the pathophysiology of COVID-19. The objective of this review is to

elucidate the biological effects of Vitamin D in relation to COVID-19, describing the biochemical mechanisms that explain the clinical results in favor of vitamin D supplementation.

Keywords: Covid-19, vitamin D, Immune System, Renin-Angiotensin System.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) ha afectado drásticamente el mundo, pues a finales del 2019 el virus surgió debido a ambientes no controlados en Wuhan, China, y para marzo del 2020, se declaró pandemia por la Organización Mundial de la Salud¹, dejando a la fecha más de 168 millones de personas contagiadas y 3 millones de muertes en todo el mundo². El desarrollo de esta enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2 puede desencadenar un Síndrome Respiratorio de Distrés Agudo, neumonía, falla renal y cardíaca, entre otras patologías que pueden llevar a la muerte. Está demostrado que el riesgo de mortalidad aumenta en las personas que presentan comorbilidades como, diabetes mellitus, hipertensión, disfunción cardíaca, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, cáncer o tener una edad mayor a 60 años³. La mayoría de esta población reside en países con ingresos medio-bajos y con poca calidad y disponibilidad hospitalaria en casos de infección por COVID-19⁴.

Hasta la fecha, no existe un tratamiento específico para la enfermedad aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Sin embargo, algunos estudios clínicos han utilizado terapias dirigidos a aliviar los síntomas, prevenir la diseminación de la infección y a controlar las reacciones exacerbadas del sistema inmune, cuyo resultado fue positivo en el uso de oxigenoterapia y corticosteroides⁵.

La vitamina D es una prohormona que además de sus funciones conocidas en la absorción y reabsorción del Calcio, contribuye al adecuado funcionamiento del sistema inmunitario⁶. Su deficiencia parece ser un factor de riesgo importante en el desarrollo de casos severos de Covid-19⁷; estudios recientes demuestran que, en poblaciones de latitudes septentrionales, donde la prevalencia de hipovitaminosis de Vitamina D3 es elevada, existe una mayor probabilidad de contraer COVID-19⁸⁻¹⁰.

Esto se explica en parte por los efectos pleiotrópicos de esta vitamina, tal como sucede en su acción inmunomoduladora, pues es capaz de mejorar la respuesta inmune innata mientras, paradójicamente, protege contra la inflamación excesiva al suprimir citoquinas proinflamatorias y su relación con la activación de Sistema renina-angiotensina (SRA), dado que la suplementación con vitamina D previene la acumulación de angiotensina II y su actividad proinflamatoria al suprimir la liberación de renina^{11,12}. Esta revisión narrativa pretende dilucidar los efectos biológicos de la Vitamina D en relación con la COVID-19, describiendo los posibles mecanismos bioquímicos que expliquen los resultados clínicos en favor de su suplementación.

ANALISIS Y DISCUSIÓN

FISIOPATOLOGÍA DE LA COVID-19

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria causada por un nuevo beta coronavirus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario en sentido positivo, con 30 Kb, y por al menos 50 marcos de lectura abiertos, que permiten codificar 50 proteínas con funciones no estructurales, estructurales y accesorias. Las primeras, se originan de los dos tercios iniciales de la secuencia (ORF1a/ab) dando un total de 16 proteínas (NSP) que intervienen en las funciones biológicas del virus¹³. El tercio final del ARN codifican proteínas que definen la estructura del SARS-CoV-2, como la Espiga (S), la Membrana (M), la Envoltura (E) y la nucleocápside (N), (Ver Figura 1), esta última protege el material genético, y las accesorias que tienen nueve marcos de lectura abiertos que son importantes para la interacción entre el virus y el hospedador, incluida la modulación y el bloqueo de la producción de citoquinas proinflamatorias^{14,15}. La proteína S selecciona el tipo de célula que infecta a través de su dominio de unión al receptor, y reconoce el receptor de membrana ECA2, una proteína que se expresa en los sistemas pulmonar, digestivo, cardiovascular y excretor, siendo estos los más afectados por la infección. Luego la proteasa serina 2 transmembrana humana escinde y activa la proteína S en la unión de los dominios S1/S2 a través de furinas¹⁶. Dentro de la célula el SARS-CoV-2 incauta y utiliza los organelos encargados de la síntesis de proteínas en los humanos para formar nuevos viriones.

[Figura 1]

Las fases descritas de la progresión de la COVID-19 de acuerdo con su inmunopatogenicidad y presentaciones clínicas son, Etapa I (entrada y replicación viral, asintomática), Etapa II (replicación y diseminación viral; enfermedad clínicamente leve a moderada), Etapa III (inflamación de múltiples órganos; enfermedad clínicamente grave) y Etapa IV (daño endotelial, trombosis, daño multiorgánico; casos críticos)¹⁷⁻¹⁹.

La fisiopatología de la COVID-19 se debe a la interacción entre el SARS-CoV-2 y el sistema inmunológico. La entrada del virus provoca la respuesta inmunitaria innata para que sea eliminado a través de diferentes mecanismos. Uno de ellos es la activación de los receptores tipo Toll de las células presentadoras de antígenos que da como resultado la producción de moléculas de señalización lipídicas (prostaglandinas) y moléculas peptídicas (citoquinas como IL-1; IL-6; Factor de Necrosis Tumoral (FNT) y quimiocinas), juntas producen reacciones inflamatorias, mediante el reclutamiento de macrófago y células dendríticas que estimulan la respuesta inmune humoral y celular. Esta respuesta activa varios factores de transcripción que aumentan la expresión de genes que codifican interferones tipo I, receptores para Interferón²⁰, y los de citoquinas y quimiocinas. Sin embargo, algunos virus han desarrollado mecanismos para interferir en estas vías y engañar a las proteínas censoras del sistema inmunitario con ayuda de las proteínas estructurales y no estructurales suprimiendo la producción de Interferón al inhibir la activación del factor regulador de interferón 3. Este mecanismo lleva al fracaso de la defensa antiviral provocando una replicación exuberante del virus, respuestas inflamatorias y citólisis de las células hospedadoras²¹⁻²³. Si bien el origen exacto de la tormenta de citoquinas es desconocido, se ha relacionado con síndromes similares de la influenza que se producía después de infecciones sistémicas como la sepsis²⁴, que también es una respuesta inmunitaria ante una infección que provoca daño tisular. Conjuntamente los macrófagos alveolares²⁵, neutrófilos y células NK interactúan con los agentes virales mediante el reconocimiento, y la fagocitosis de patógenos y células infectadas, para producir citoquinas. Los macrófagos digieren, presentan antígenos y liberan IL-1 β ; IL-18, IL-8 e IL-6. Esta última es clave en la respuesta inflamatoria aguda al evitar el deterioro de las células Asesinas Naturales mediante la reducción de perforinas y granzimas²⁶, además de aumentar las concentraciones de Factor de Necrosis Tumoral (FNT) e Interferón- γ (INF- γ). Finalmente, esto desencadenará un daño tisular que provoca insuficiencia orgánica. Los neutrófilos producen trampas extracelulares, una red de fibras que contribuyen a la formación de trombos y amplifican la producción de citoquinas²⁷.

En el sistema inmunológico adaptativo, las células T helper 1 regulan el reclutamiento de los macrófagos para generar IFN- γ , generando hipersensibilidad retardada, mientras que las células Th2 reclutan eosinófilos y basófilos, las Células T helper 9 reclutan mastocitos, y las Células T helper 17 reclutan neutrófilos e impulsan la tormenta de citoquinas independiente de IFN- γ . También se ha visto una elevación de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 y del receptor de alfa soluble de IL-2 de las células²⁸.

SRA, ECA 2 Y VITAMINA D

Clásicamente el sistema renina-angiotensina (SRA) se define como un mecanismo endocrino vital para el cuerpo humano encargado de funciones de regulación de la tensión arterial y balance de electrolitos. El sistema ha sido ampliamente estudiado debido a que su desequilibrio es el causante de patologías con alta prevalencia actual como las enfermedades hepáticas, renales, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, obesidad y diabetes²⁹. El SRA está basado en una serie de reacciones donde el angiotensinógeno (Agt) sufre cambios convirtiéndose en ang I y II. Las enzimas encargadas de estas reacciones son la renina y la enzima convertidora de angiotensinógeno (ECA). La renina escinde el Agt determinando el paso limitante en la creación de Angiotensina II (Ang II)³⁰. La ECA, producida en el epitelio pulmonar, transforma la Ang I en Ang II para unirse al receptor tipo I de la angiotensina (rAT₁) y al receptor tipo II de la angiotensina (rAT₂). Esta secuencia es conocida como la vía canónica, que es en su mayoría mediada por el rAT₁, el cual produce efectos vasoconstrictores, anti-natriuréticos, fibróticos e inflamatorios. Mientras que la unión al rAT₂ juega un papel secundario en condiciones no patológicas y produce efectos contrarios al rAT₁, es decir, es vasodilatador, natriurético, antifibrótico y antiinflamatorio. Tanto la angiotensina I como la II pueden tomar caminos diferentes a esta vía clásica. Lo hacen mediante la ECA2, enzima capaz de convertirlas en Angiotensina 1-9 o en Angiotensina 1-7. Esta vía no canónica tiene funciones vasodilatadoras, antifibróticas y anti-inflamatorias³¹.

La ECA2 además de ser un elemento vital en la vía no canónica del SRA, es el receptor de membrana para del SARS-CoV-2. Este receptor se expresa en múltiples tejidos, pero principalmente en la superficie de las células epiteliales alveolares tipo II³², siendo fundamental en la infección por COVID-19. Por tanto, la expresión genética, epigenética y variaciones de la ECA2

además de estar implicadas en desórdenes del SRA como la hipertensión, también puede generar alteraciones en la fisiopatología de la COVID-19³³.

La regulación a la baja de la ECA2 se debe en primera instancia, a su internalización dentro de la membrana al unirse con el SARS-COV-2. Pero también se ha demostrado que la activación de rAT₁ disminuye su expresión sobre la superficie celular³⁴. Esto abre paso a un ciclo que inhibe el eje Angiotensina 1-7/ Receptor Mas al haber bajas concentraciones de ECA2 y permite la sobreexpresión del eje Ang II/ rAT₁ promoviendo la tormenta de citoquinas, activación de neutrófilos y complicaciones trombóticas³⁵.

Se sugiere que la forma activa de la vitamina D o 1,25-Dihidroxi-vitamina D (1,25(OH)₂D) suprime la expresión de la renina al bloquear la unión de la proteína de unión al elemento de respuesta del AMPc con sus elementos de respuesta en el promotor del gen de la renina³⁶. Esta supresión disminuye indirectamente la expresión del ECA y de Ang II. De la misma manera múltiples estudios muestran que la suplementación de 1,25-(OH)₂D incrementa la biodisponibilidad del ECA2, y desarrolla un mecanismo que potencialmente puede ser responsable de atrapamiento e inactivación de los virus⁶ y evitar el síndrome de tormenta de citoquinas provocado por la sobreexpresión del eje Ang II/ rAT₁. El hecho de bloquear la vía Ang II/rAT₁ da lugar a la discusión de cómo los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II pueden actuar como potenciales reguladores para evitar la severidad de la infección por COVID-19, al igual que la vitamina D^{36,37}

[Ver Figura 2]

VITAMINA D E INFECCIONES

La vitamina D tiene un rol importante dentro del sistema inmune, y aunque los mecanismos no han sido totalmente dilucidados, hay evidencia del beneficio que puede tener la vitamina D en el desarrollo de enfermedades infecciosas, incluyendo las de tipo respiratorio (ver tabla 1). Los mecanismos propuestos incluyen: la activación de péptidos antimicrobianos; inducción de la autofagia por parte de las células del huésped, además de su capacidad para regular la respuesta inmune. La vitamina D en su forma de 1,25 (OH)₂D inhibe el interferón gamma, y la IL-2, pero

además debido a su capacidad de disminuir la estimulación de linfocitos Th1 reduce la producción de otras citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-8, IL-17, e IL-12¹¹ y como se ha mencionado muchas de estas interleucinas se encuentran aumentadas durante la fase de grave de Covid-19. Otro aspecto para tener en cuenta es que casi en su totalidad, las células del sistema inmune presentan el receptor de la vitamina D (RVD), lo que nos habla de la relevancia que este nutriente puede tener dentro de nuestro sistema inmune.

[Tabla 1]

VITAMINA D COMO REGULADOR DE LA INMUNIDAD INNATA

La inducción intracrina de péptidos antimicrobianos como las catelicidinas y defensinas son un camino mediante el cual la vitamina D media sus efectos dentro la respuesta innata. Uno de estos péptidos es la catelicidina humana LL37 que actúa como protector de la barrera de recubrimiento epitelial. Esta catelicidina transactiva el factor de crecimiento epidérmico presente en el epitelio de las vías respiratorias, fortaleciendo las barreras físicas que participan en la defensa inmunitaria³⁸. La vitamina D favorece la inducción de genes que codifican proteínas que forman uniones celulares como la Ocludina, Conexina (uniones gap) y Cadherina E (uniones adherentes) que mejoran la integridad de las barreras físicas y las hacen más fuertes frente a un agresor³⁹. LL37 también tiene acciones antiinflamatorias al inhibir la activación del NF- κ B⁴⁰. Se encontró que en pacientes sépticos en estado crítico los niveles séricos de 1,25 (OH)₂D resultaron ser significativamente más bajos, lo cual puede asociarse a la disminución de las concentraciones de la proteína antimicrobiana catelicidina⁴¹.

Se sabe que durante las infecciones virales la expresión del gen CYP27B1 y la consecuente síntesis de 1,25 (OH)₂D es un aspecto necesario en el desarrollo de células presentadoras de antígenos como células dendríticas y macrófagos⁴². La vitamina D tiene la capacidad de inducir autofagia y apoptosis al interactuar con su receptor en las células del sistema inmune. La autofagia favorece el aclaramiento del agente infeccioso al destruirlo mediante enzimas lisosómicas; mientras que la apoptosis impide el avance del microorganismo al ser inducida en aquellas células infectadas. Existen dos vías relacionadas entre sí, por las cuales la vitamina D tiene efectos sobre la autofagia. La primera es activada por la inducción del complejo de la kinasa PI3K clase III, por parte del RVD. Esto conlleva a la elongación de los autofagosomas y su fusión con un lisosoma, lo cual

aumenta la cantidad de enzimas lisosómicas en la célula³⁸. En la segunda vía de señalización, la unión de la vitamina D a su receptor genera el mismo efecto, sin embargo, lo hace a través de la producción de catelicidina LL-3³⁸ (Ver Figura 3). Lo anterior se sustenta en la observación de la inhibición de la replicación del VIH y del *M. Tuberculosis* en macrófagos a través de autofagia en presencia de vitamina D en su forma activa⁴³.

[Figura 3]

VITAMINA D COMO REGULADOR DE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

La expresión del RVD en linfocitos T y B es baja cuando estos están inactivos en el estado de reposo. Sin embargo, cuando se activan y proliferan, hay lugar a una regulación positiva en la expresión de RVD lo cual permite la modulación de alrededor de 500 genes sensibles a los efectos de la vitamina D que afectan la diferenciación y activación de células del sistema inmune⁴⁴. La evidencia muestra que el nexo entre el aumento de CYP27B1 y el RVD en las células del sistema inmune, viene dado por la interacción de los patógenos con los receptores de reconocimiento de patrones como se ha visto en monocitos, donde al ejercer su reacción inmunitaria fagocitando el cuerpo extraño y utilizando RTL y otras clases de receptores de reconocimiento de patrones se amplifica la actividad de CYP27B1^{45,46}

Las células T reguladoras y Th2 no son la excepción y en presencia de vitamina D, proliferan a través de su interacción con células presentadoras de antígenos lo que se traduce en la supresión de un estado proinflamatorio además de estimular la síntesis de IL-10. Los T helper 2 inhiben la activación de linfocitos B, su diferenciación a células plasmáticas y con ello, la producción de anticuerpos, disminuyendo de esta manera el riesgo de trastornos autoinmunitarios. La vitamina D también estimula la producción de glutatión a nivel intracelular, lo que atenúa las cantidades ingentes de especies reactivas de oxígeno y suprime la producción de NF-kB y MAP quinasa p38 logrando así, una regulación a la baja en la expresión de genes proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa, IL-6, y la proteína quimiotáctica de monocitos 1. Por todo lo anterior, y de acuerdo con recientes ensayos clínicos que encontraron una correlación significativa entre los niveles de IL-6 y las tasas de mortalidad por COVID-19, se ha sugerido la administración de

vitamina D como medida terapéutica para disminuir los niveles de IL-6 y, por consiguiente, controlar la exacerbada respuesta inflamatoria⁴⁷.

La vitamina D no favorece la producción de algún anticuerpo en particular pues, por el contrario, inhibe la proliferación y diferenciación de células B y por ende la secreción de anticuerpos de tipo IgM durante la fase aguda de la enfermedad. Sin embargo, lo anterior no altera la función normal del sistema inmune en tanto que solo se limita a controlar los daños masivos por sobre activación. Lo anterior es consistente con investigaciones que reportan haber encontrado que las dosis de vitamina D en pacientes inmunizados con la vacuna Pfizer mejoran la respuesta contra el SARSCoV-2^{48,49}.

Las anteriores observaciones sirvieron de fundamento para nuevas investigaciones que revelaron que el efecto inmunomodulador de la vitamina D es transitorio. Por ejemplo, después de administrar altas dosis de vitamina D por vía oral en pacientes con VEB (virus de Epstein-Barr) y esclerosis múltiple, se encontraron niveles reducidos de anticuerpos dirigidos al antígeno nuclear del VEB después de 48 semanas⁵⁰.

La vitamina D juega un papel fundamental en la supresión de la infiltración de leucocitos a las vías respiratorias que, sumado a la inducción de quimiocinas y citoquinas vinculadas tiene un impacto beneficioso en la defensa contra virus respiratorios sin poner en peligro la eliminación viral. Esto ha sido demostrado en infecciones por el virus sincitial respiratorio⁵¹. Otros estudios han demostrado que los niveles de vitamina D están correlacionados negativamente con los niveles de DNA del Virus de la Hepatitis B en pacientes con hepatitis crónica lo cual sugiere que un estado deficiente de la nutriente propicia un escenario favorable para la replicación viral ^{52,53}.

CONCLUSIÓN

La vitamina D cumple un rol vital en la regulación del sistema inmune y del SRA. Estas funciones se han relacionado íntimamente con la fisiopatología de la COVID-19. Debido a los potenciales beneficios de esta vitamina, se han realizado gran cantidad de ensayos clínicos que arrojan la posibilidad de administrarse en el curso de la infección por COVID-19. Sin embargo, el pronóstico del paciente depende de muchos factores adicionales como la edad, sexo, raza y comorbilidades relacionadas con el SRA. Aun así, es un hecho que se deben normalizar los niveles de vitamina D

en pacientes con su deficiencia. Se requieren próximos estudios que apunten a la suplementación dirigida a poblaciones específicas para poder comprender el rol de esta vitamina en diferentes escenarios clínicos.

FINANCIACIÓN. El presente estudio no tuvo financiación.

CONFLICTOS DE INTERÉS. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

AUTORES DEL MANUSCRITO: Jairo Esteban Sanguino Ortega, Daniel Fernando Laverde Villamil, Cristian Alveiro Santos González, Juan Diego Satizabal Rodríguez, Angélica María González Clavijo.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA: Jairo Esteban Sanguino Ortega, Daniel Fernando Laverde Villamil, Cristian Alveiro Santos González, Juan Diego Satizabal Rodríguez y Angélica María González Clavijo participaron en el diseño de investigación y redactaron el manuscrito. Todos los autores revisaron el manuscrito, acuerdan garantizar la integridad y precisión del trabajo, y leyeron y aprobaron el manuscrito final.

BIBLIOGRAFIA

1. OMS. Organización Mundial de la Salud. 2020. Covid-19: Cronología de la actuación de la OMS. Disponible: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
2. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. The Lancet Infectious diseases. Lancet Publishing Group; 2020;20(5):533–4. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1

3. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *Sn Comprehensive Clinical Medicine*. Nature Publishing Group; 2020;2(8):1069. DOI: 10.1007/S42399-020-00363-4
4. Lloyd-Sherlock P, Ebrahim S, Geffen L, McKee M. Bearing the brunt of covid-19: older people in low and middle income countries. *BMJ*. British Medical Journal Publishing Group; 2020;368:1052. DOI: 10.1136/bmj.m1052
5. Velez, Marcela, Velez, Viviana, Marin Is. Tratamiento farmacológico de la infección COVID-19 en adultos. Actualización TT - Pharmacological interventions for adults with COVID-19 infection: Rapid synthesis (Up to date). Universidad de Antioquía. 2020;34. Disponible: [https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/udea-
uned_sintesisrapida_covid19_ncov19_tratamiento_rapissynthesis_covid19_ncov19_treatm
ent_06abril2020.pdf%0Ahttp://fi-admin.bvsalud.org/document/view/4ehmq](https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/udea-
uned_sintesisrapida_covid19_ncov19_tratamiento_rapissynthesis_covid19_ncov19_treatm
ent_06abril2020.pdf%0Ahttp://fi-admin.bvsalud.org/document/view/4ehmq)
6. Peng MY, Liu WC, Zheng JQ, Lu CL, Hou YC, Zheng CM, et al. Immunological Aspects of SARS-CoV-2 Infection and the Putative Beneficial Role of Vitamin-D. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2021;22(10). DOI: 10.3390/IJMS22105251
7. Benskin LL. A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19 Risk and Severity Is Increased in Vitamin D Deficiency. *Frontiers in public health*. Frontiers Media S.A.; 2020;8:513. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00513
8. Panarese A, Shahini E. Letter: Covid-19, and vitamin D. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. John Wiley & Sons, Ltd; 2020;51(10):993–5. DOI: 10.1111/apt.15752

9. Demir M, Demir F, Aygun H. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease. *Journal of medical virology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2021;93(5):2992–9. DOI: 10.1002/jmv.26832
10. Teshome A, Adane A, Girma B, Mekonnen ZA. The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Public Health*. Frontiers Media SA; 2021;9:624559. DOI: 10.3389/fpubh.2021.624559
11. Aygun H. Vitamin D may protect against multiple organ damage caused by COVID-19. *Bratislavske lekarske listy*. 2020;121(12):870–7. DOI: 10.4149/BLL_2020_143
12. Ajabshir S, Asif A, Nayer A. The effects of vitamin D on the renin-angiotensin system. *Journal of nephropathology*. Society of Diabetic Nephropathy; 2014;3(2):41–3. DOI: 10.12860/jnp.2014.09
13. Silva SJR, Alves da Silva CT, Mendes RPG, Pena L. Role of nonstructural proteins in the pathogenesis of SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology*. Wiley-Blackwell; 2020;92(9):1427–9. DOI: 10.1002/jmv.25858
14. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020;9(5):1267. DOI: 10.3390/cells9051267
15. Finkel Y, Mizrahi O, Nachshon A, Weingarten-Gabbay S, Morgenstern D, Yahalom-Ronen Y, et al. The coding capacity of SARS-CoV-2. *Nature*. Nature Publishing Group; 2021;589(7840):125–30. DOI: 10.1038/s41586-020-2739-1
16. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent

- in CoV of the same clade. *Antiviral research*. Elsevier; 2020;176:104742. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104742
17. Cordon-Cardo C, Pujadas E, Wajnberg A, Sebra R, Patel G, Firpo-Betancourt A, et al. COVID-19: Staging of a New Disease. *Cancer cell*. Elsevier; 2020;38(5):594–7. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.10.006
 18. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. Elsevier; 2020;95:332–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.041
 19. del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine*. NIH Public Access; 2020;26(10):1636–43. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9
 20. Grajales-Reyes GE, Colonna M. Interferon responses in viral pneumonias. *Science*. American Association for the Advancement of Science; 2020;369(6504):626–7. DOI: 10.1126/science.abd2208
 21. Banerjee A, Ganguly U, Saha S, Chakrabarti S, Saini R v., Rawal RK, et al. Vitamin D and immuno-pathology of COVID-19: many interactions but uncertain therapeutic benefits. *Expert review of anti-infective therapy*. Taylor & Francis; 2021;19(10):1245–58. DOI: 10.1080/14787210.2021.1905519
 22. Amor S, Fernández Blanco L, Baker D. Innate immunity during SARS-CoV-2: evasion strategies and activation trigger hypoxia and vascular damage. *Clinical and Experimental Immunology*. Oxford University Press; 2020;202(2):193–209. DOI: 10.1111/cei.13523

23. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature reviews Immunology*. Nature Research; 2020;20(6):355–62. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4
24. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a “Cytokine Storm” Relevant to COVID-19? *JAMA internal medicine*. American Medical Association; 2020;180(9):1152–4. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3313
25. Hu G, Christman JW. Editorial: Alveolar Macrophages in Lung Inflammation and Resolution. *Frontiers in immunology*. Frontiers Media SA; 2019;10(SEP):2275. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02275
26. Silberstein M. Correlation between premorbid IL-6 levels and COVID-19 mortality: Potential role for Vitamin D. *International immunopharmacology*. Elsevier; 2020;88:106995. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106995
27. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis research*. Elsevier; 2020;191:148–50. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.041
28. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. Longo DL, directeur. *The New England journal of medicine*. NEJM Group; 2020;383(23):2255–73. DOI: 10.1056/NEJMra2026131
29. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. Elsevier Masson; 2017;94:317–25. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.091
30. ScriabineH A. Hypertension. Elsevier; 2007;705–28. DOI: 10.1016/B0-08-045044-X/00194-2

31. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirotso M, Coffman TM. Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2014;4(3):1201–28. DOI: 10.1002/cphy.c130040
32. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. Nature Publishing Group; 2021;40(5):905. DOI: 10.1007/S10096-020-04138-6
33. Getachew B, Tizabi Y. Vitamin D and COVID-19: Role of ACE2, age, gender, and ethnicity. *Journal of Medical Virology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2021;93(9):5285–94. DOI: 10.1002/JMV.27075
34. Wehbe Z, Hammoud S, Soudani N, Zaraket H, El-Yazbi A, Eid AH. Molecular Insights Into SARS COV-2 Interaction With Cardiovascular Disease: Role of RAAS and MAPK Signaling. *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media SA; 2020;11. DOI: 10.3389/fphar.2020.00836
35. Moschonas IC, Tselepis AD. SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: a narrative review. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. Springer; 2021;52(1):111–23. DOI: 10.1007/s11239-020-02374-3
36. Lordan R. Notable developments for vitamin d amid the covid-19 pandemic, but caution warranted overall: A narrative review. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2021;13(3):1–25. DOI: 10.3390/nu13030740
37. Riccioni G. The role of direct renin inhibitors in the treatment of the hypertensive diabetic patient. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. SAGE Publications; 2013;4(5):139–45. DOI: 10.1177/2042018813490779

38. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Reviews in medical virology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2019;29(2):2032. DOI: 10.1002/rmv.2032
39. Zhang Y, Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor and tissue barriers. *Tissue Barriers*. Taylor & Francis; 2013;1(1):e23118. DOI: 10.4161/TISB.23118
40. Fabisiak A, Murawska N, Fichna J. LL-37: Cathelicidin-related antimicrobial peptide with pleiotropic activity. *Pharmacological reports : PR. Pharmacol Rep*; 2016;68(4):802–8. DOI: 10.1016/J.PHAREP.2016.03.015
41. Jeng L, Yamshchikov A v., Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *Journal of translational medicine*. BioMed Central; 2009;7(1):28. DOI: 10.1186/1479-5876-7-28
42. Hewison M, Freeman L, Hughes S v., Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. American Association of Immunologists; 2003;170(11):5382–90. DOI: 10.4049/jimmunol.170.11.5382
43. Campbell GR, Spector SA. Vitamin D inhibits human immunodeficiency virus type 1 and *Mycobacterium tuberculosis* infection in macrophages through the induction of autophagy. *PLoS Pathogens*. 2012;8(5). DOI: 10.1371/journal.ppat.1002689
44. Siddiqui M, Manansala JS, Abdulrahman HA, Nasrallah GK, Smatti MK, Younes N, et al. Immune Modulatory Effects of Vitamin D on Viral Infections. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020;12(9):2879. DOI: 10.3390/nu12092879

45. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *European journal of endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2020;183(5):R133–47. DOI: 10.1530/EJE-20-0665
46. Nurminen V, Seuter S, Carlberg C. Primary Vitamin D Target Genes of Human Monocytes. *Frontiers in physiology*. 2019;10(MAR):194. DOI: 10.3389/fphys.2019.00194
47. Liu X, Wang H, Shi S, Xiao J. Association between IL-6 and severe disease and mortality in COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate medical journal*. The Fellowship of Postgraduate Medicine; 2021;0:postgradmedj-2021-139939. DOI: 10.1136/postgradmedj-2021-139939
48. Piec I, Cook L, Dervisevic S, Fraser WD, Ruetten S, Berman M, et al. Age and vitamin D affect the magnitude of the antibody response to the first dose of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine. *Current Research in Translational Medicine*. Elsevier Masson; 2022;103344. DOI: 10.1016/j.retram.2022.103344
49. Aranow C. Vitamin D and the Immune System. *Journal of Investigative Medicine*. NIH Public Access; 2011;59(6):881–6. DOI: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755
50. Nurminen V, Seuter S, Carlberg C. Primary Vitamin D Target Genes of Human Monocytes. *Frontiers in physiology*. 2019;10(MAR):194. DOI: 10.3389/fphys.2019.00194
51. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). NIH Public Access; 2010;184(2):965–74. DOI: 10.4049/jimmunol.0902840

52. Chen E-Q, Bai L, Zhou T-Y, Fe M, Zhang D-M, Tang H. Sustained suppression of viral replication in improving vitamin D serum concentrations in patients with chronic hepatitis B. *Scientific Reports*. Nature Publishing Group; 2015;5(1):15441. DOI: 10.1038/srep15441
53. Ko W-S, Yang Y-P, Shen F-P, Wu M-C, Shih C-J, Lu M-C, et al. The Study of Correlation Between Serum Vitamin D3 Concentrations and HBV DNA Levels and Immune Response in Chronic Hepatitis Patients. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020;12(4):1114. DOI: 10.3390/nu12041114
54. Tamara L, Kartasasmita CB, Alam A, Gurnida DA. Effects of Vitamin D supplementation on resolution of fever and cough in children with pulmonary tuberculosis: A randomized double-blind controlled trial in Indonesia. *Journal of global health*. International Society for Global Health; 2022;12:04015. DOI: 10.7189/jogh.12.04015
55. Siddiqui M, Manansala JS, Abdulrahman HA, Nasrallah GK, Smatti MK, Younes N, et al. Immune Modulatory Effects of Vitamin D on Viral Infections. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020;12(9):2879. DOI: 10.3390/nu12092879
56. Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, et al. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. Oxford University Press; 2019;25(6):1088. DOI: 10.1093/IBD/IZY346
57. 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*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020;12(4):988. DOI: 10.3390/nu12040988
58. Røsjø E, Lossius A, Abdelmagid N, Lindstrøm JC, Kampman MT, Jørgensen L, et al. Effect of high-dose vitamin D3 supplementation on antibody responses against Epstein-Barr virus

in relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). *Mult Scler*; 2017;23(3):395–402. DOI: 10.1177/1352458516654310

59. Beigelman A, Castro M, Schweiger TL, Wilson BS, Zheng J, Yin-DeClue H, et al. Vitamin D Levels Are Unrelated to the Severity of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Among Hospitalized Infants. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. Oxford University Press; 2015;4(3):182–8. DOI: 10.1093/jpids/piu042
60. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. NIH Public Access; 2011;50(3):194–200. DOI: 10.1016/j.jcv.2010.12.006
61. Sudfeld CR, Wang M, Aboud S, Giovannucci EL, Mugusi FM, Fawzi WW. Vitamin D and HIV progression among Tanzanian adults initiating antiretroviral therapy. Kaul R, directeur. *PloS one. Public Library of Science*; 2012;7(6):e40036. DOI: 10.1371/journal.pone.0040036

Primer en línea

TABLAS Y FIGURAS

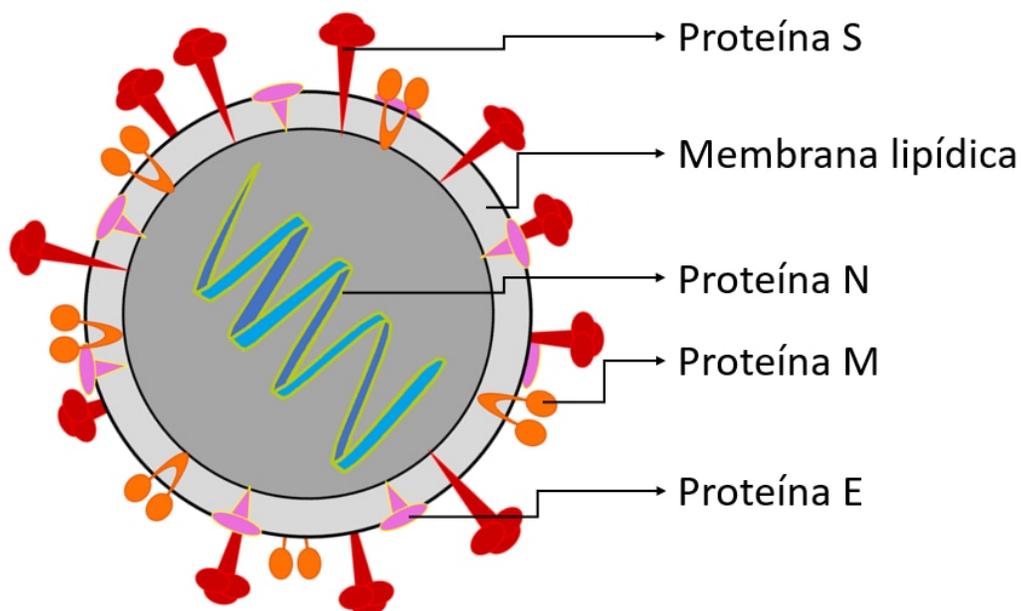


Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2. Las características del virus son que el ARN monocatenario de sentido positivo es envuelto por la proteína N: Proteína de la nucleocápside. Genoma que es aún más empaquetado por la Proteína S: Proteína de espiga, la Proteína M: Proteína de membrana y la Proteína E: Proteína de envoltura. La glicoproteína de espiga transmembranal forma homotrimeros que sobresalen de la superficie, entre ellas dos subunidades funcionales S1 y S2.

Fuente: Elaboración propia.

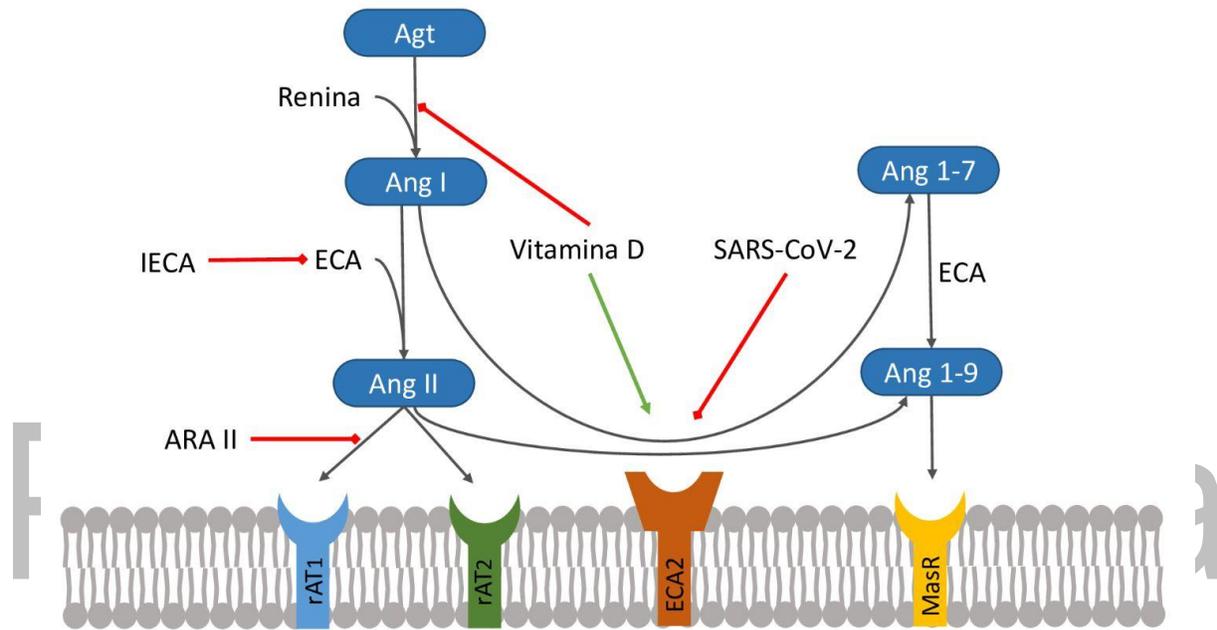


Figura 2. Interacción de la vitamina D y el SARS-CoV-2 en el SRA.

Líneas negras: Vía normal del SRA. Líneas verdes: Estímulo. Líneas rojas: Inhibición.

Agt: Angiotensinógeno; Ang I: Angiotensina 1; Ang II: Angiotensina 2; Ang 1-7: Angiotensina 1-7; Ang 1-9: Angiotensina 1-9; AT1R: Receptor tipo I de la angiotensina; AT2R: Receptor tipo II de la angiotensina; ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina; ECA2: Enzima Convertidora de Angiotensina II; MasR: Receptor MAS; IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I, ARAII: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

La ECA2 permite la entrada del SARS-CoV-2 a la célula y posteriormente se internalizan, regulando a la baja la ECA2. A su vez la ECA2 enzimáticamente convierte Ang I y Ang II a Ang 1-7 y Ang 1-9 respectivamente. Estas dos últimas moléculas son las responsables de la promoción de la vía anti-inflamatoria del MasR. La vitamina D va a tener 3 roles importantes: i) Inhibición eje canónico pro-inflamatorio. ii) Promoción de ECA2 y por tanto de vía la MasR. iii) Preparación

inmunológica de la célula que puede contraregular el riesgo que implica el aumento de receptores ECA2. Adicionalmente algunos fármacos como los IECA y ARAII son comúnmente usados para bloquear la vía canónica.

Fuente: Elaboración propia.

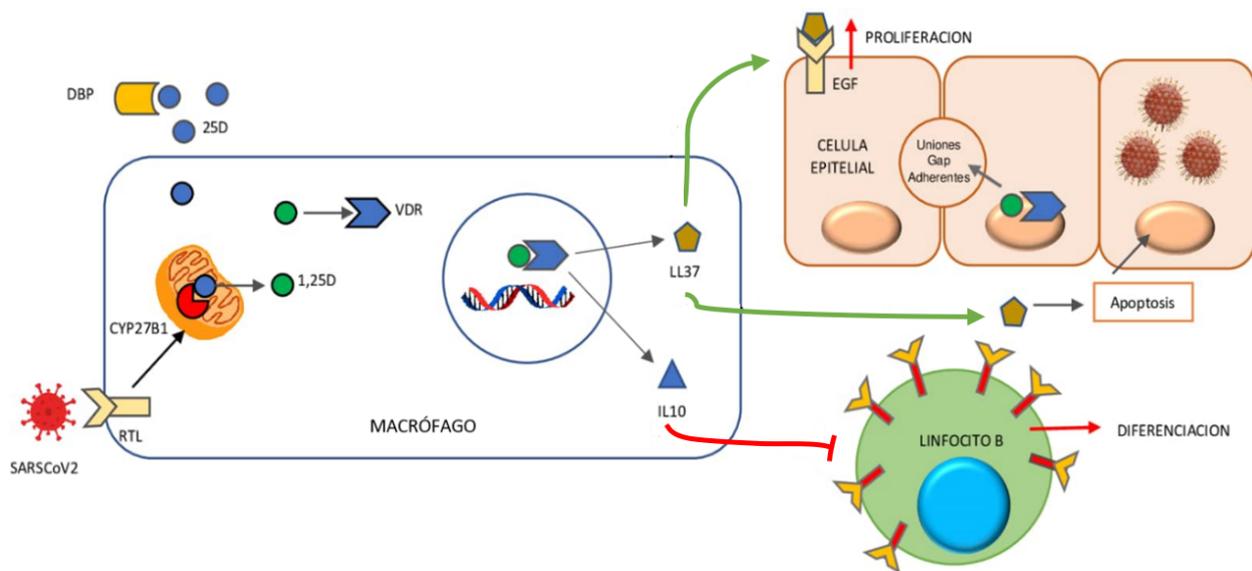


Figura 3. Efectos inmunomoduladores de la vitamina D.

DBP: Proteína de unión a la vitamina D; 25D: 25-hidroxi vitamina D2 (ergocalciferol); VDR: Receptor de la vitamina D; 1,25D: 1,25-dihidroxi vitamina D (calcitriol); CYP27B1: 25-hidroxi vitamina D 1-alfa-hidroxilasa; RTL: Receptor tipo toll; IL10: Interleuquina 10; LL37: Catelicidina humana; EGF: Receptor del factor de crecimiento endodérmico. Líneas verdes: Estímulo. Líneas rojas: Inhibición.

Durante la infección viral se expresa en gen CYP27B, y esta enzima media la conversión de la 25 D a 1,25 (OH) 2D. La 1,25 (OH) 2D interactúa con su receptor VDR e induce en el núcleo la síntesis de catelicidina LL37 e IL10. La LL37 induce apoptosis en células infectadas a la vez que induce proliferación de las células epiteliales a través del factor de crecimiento epidérmico (EGF). La IL10 inhibe la activación de células B y su diferenciación a células plasmáticas reduciendo de esta manera el riesgo de trastornos autoinmunitarios.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 1. Correlación positiva entre la Vitamina D y Enfermedades Infecciosas

Referencias	Agente Infeccioso o Enfermedad	Intervención	Hallazgo
<i>Tamara L. et al 2022</i> ⁵⁴	Mycobacterium Tuberculosis	<p>Ensayo controlado aleatorio de la suplementación con vitamina D en niños con tuberculosis pulmonar e insuficiencia de vitamina D. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 1000 UI de vitamina D o placebo diariamente después de iniciar el tratamiento estándar de la tuberculosis.</p> <p>El resultado primario en este estudio fue la resolución de los síntomas de fiebre y tos revisados semanalmente después de iniciar el tratamiento hasta que los síntomas se resolvieran.</p>	<p>Se encontró una resolución más rápida de la fiebre y la tos, una mejora del estado de desnutrición y un mayor nivel de vitamina D en el grupo de intervención en comparación con el grupo de placebo.</p> <p>La determinación de niveles adecuados de suplementación de más de 1000 UI requiere más investigación para lograr niveles normales de vitamina D durante la duración del tratamiento de la TB pulmonar en niños.</p>
<i>Siddiqui M, et. al. 2020</i> ⁵⁵	Virus de la Hepatitis C	<p>En total, se incluyeron 11 estudios (8 observacionales y 3 de intervención) con 1575 personas y 1117 personas infectadas por el VHC (71 %) mostraron niveles bajos de vitamina D. La mayoría de los estudios incluyeron individuos VHC monoinfectados con una edad media que oscilaba entre 38 y 56 años. Se realizaron cuatro estudios en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana/VHC. Dado que la vitamina D tiene un valor clínico incierto en las personas infectadas por el VHC</p>	<p>Un estudio realizado en pacientes inmunocompetentes con infección recurrente por hepatitis c demostró que la administración de vitamina D junto con la terapia antiviral aumentaba la probabilidad de una respuesta viral sostenida. Otro estudio descubrió que la suplementación de vitamina D con la terapia de Peg-α-2b/ribavirina mejora la respuesta inmunitaria contra el genotipo 1 del Virus de la Hepatitis C.</p>

		<p>y teniendo en cuenta las limitaciones de las revisiones anteriores, realizamos una revisión sistemática y un metaanálisis actualizado para evaluar exhaustivamente la deficiencia de vitamina D con respecto a la terapia antiviral y la influencia de la suplementación con vitamina D en la RVS.</p>	
<p><i>Arihiro S, et. al 2019</i>⁵⁶</p> <p><i>Grant W.B, et. al 2020</i>⁵⁷</p>	<p>Infecciones del tracto respiratorio superior</p>	<p>Se realizó un ensayo aleatorio, doble ciego y controlado para comparar los efectos de la suplementación con vitamina D (500 UI/día) y un placebo. El resultado primario fue la incidencia de la gripe; el resultado secundario fue la incidencia de la infección respiratoria superior.</p>	<p>Ningún grupo generó una diferencia significativa en la infección por influenza. Sin embargo, hubo una disminución en la incidencia de enfermedades del tracto respiratorio superior en el grupo al que se le suministró vitamina D. Principalmente en aquellos que tenían niveles séricos bajos (<20 ng/mL).</p>

<p><i>Røsjø E. et. al 2017</i>⁵⁸</p>	<p>Virus de Epstein-Barr (VEB)</p>	<p>Se midieron los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D3 (25(OH)D) e inmunoglobulina G contra el EBNA1 (Antígeno nuclear 1 del VEB), el antígeno de la cápside viral del VEB (VCA) el citomegalovirus (CMV) y el virus de la varicela zoster (VZV) en 68 pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR) inscritos en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 96 semanas de duración sobre la administración de suplementos de vitamina D3 por vía oral (20.000 UI/semana).</p>	<p>La 1,25 (OH)₂D induce la producción de anticuerpos contra el antígeno nuclear del VEB. Sin embargo, su efecto es transitorio ya que después de 48 semanas, los niveles de anticuerpos cayeron sustancialmente en los pacientes que previamente fueron expuestos a altas concentraciones del nutriente.</p>
<p><i>Beigelman A, et. al 2014</i>⁵⁹</p>	<p>Virus Sincitial Respiratorio</p>	<p>Se ha informado que la deficiencia de vitamina D al nacer es un factor de riesgo para la infección del tracto respiratorio inferior por el virus sincitial respiratorio (VSR) durante el primer año de vida. Hay datos limitados disponibles sobre si el nivel de vitamina D de un lactante está asociado con la gravedad de la bronquiolitis aguda por RSV. Los bebés < 1 año y hospitalizados con su primer episodio de bronquiolitis por RSV se inscribieron en la cohorte RSV Bronchiolitis in Early Life II. Investigamos las relaciones entre el estado de la vitamina D en el momento de la inscripción y los siguientes indicadores de la gravedad de la bronquiolitis: duración de la hospitalización, saturación de oxígeno más baja medida durante la hospitalización y</p>	<p>La vitamina D es capaz de disminuir la respuesta inflamatoria a la infección por Virus Sincitial Respiratorio manteniendo el estado antiviral y sin tener efectos adversos sobre la carga viral. Además LL37 y β-defensina 2 (ambas inducidas por 1,25 (OH)₂D) bloquean la entrada celular del virus y la prevención de la muerte de las células epiteliales inducida por el virus.</p>

		puntuación de la gravedad de la bronquiolitis.	
<i>Berad J. et. al. 2012</i> ⁶⁰ <i>Sudfeld C, et. Al 2012</i> ⁶¹	Virus Inmunodeficiencia Humana (VIH)	Se midió la 25(OH)D sérica en 1103 adultos, el 9,2 % se clasificó como deficiente en vitamina D (<20 ng/ml), el 43,6 % como insuficiente (20–30 ng/ml) y el 47,2 % como suficiente (>30 ng/ml). Después del ajuste multivariable, la deficiencia de vitamina D se asoció significativamente con una mayor mortalidad en comparación con la suficiencia de vitamina D (HR: 2,00; IC 95 %: 1,19–3,37; p=0,009), mientras que no se encontró una asociación significativa para la insuficiencia de vitamina D (HR: 1,24; IC 95%: 0,87-1,78; p=0,24). Este estudio de cohorte prospectivo consistió en una muestra seleccionada al azar de hombres y mujeres infectados por el VIH que iniciaron TAR inscritos en un ensayo controlado aleatorio doble ciego que evaluó el efecto de los suplementos orales diarios de vitaminas del complejo B, C y E en niveles altos versus estándar de la cantidad diaria recomendada (RDA) sobre la progresión de la enfermedad del VIH realizada en Dar es Salaam, Tanzania, durante 2006–2010.	Se encontró que 50 mujeres con virus de la inmunodeficiencia humana tenían niveles de 1,25(OH)2D significativamente inferiores, en comparación con los controles femeninos sanos. La vitamina D induce la expresión de péptidos antimicrobianos como la catelicidina y la defensina β 2 y, cuando los niveles de vitamina D caen por debajo de 20 ng/mL, la respuesta de la catelicidina no se inicia, lo que lleva a una mayor deficiencia del sistema inmunitario y el consiguiente aumento de las infecciones oportunistas.

Fuente: Elaboración con base en Tamara L. et al 2022⁵⁴, Siddiqui M, et. al. 2020⁵⁵, Arihiro S, et. al 2019⁵⁶ Grant W.B, et. al 2020⁵⁷ Røsjø E. et. al 2017⁵⁸ Beigelman A, et. al 2014⁵⁹ Berad J. et. al. 2012⁶⁰ Sudfeld C, et. Al 2012⁶¹