Categoría: Opinión experta
Publicado: Miércoles, 22 Abril 2020 14:18
Escrito por: Sofia
Visitas: 13795

Dr. José Luis Mansur

Opinión experta invitado: Dr José Luis Mansur

No hay ninguna prueba ni estudio que lo avale. Sin embargo, son muchas las circunstancias y los hechos que nos hacen pensar que la respuesta podría ser “sí”.

¿Por qué? Antes vale la pena una aclaración:

El descubrimiento del receptor de vitamina D (VDR) y de la enzima 1 alfa hidroxilasa EN TODO EL ORGANISMO, y no sólo en el riñón, han roto un paradigma que estuvo instalado por décadas. Si se fabrica 1-25 Vit D (calcitriol) en muchos tejidos, se consigue un elevado nivel intracelular, y el dosaje plasmático de 25 Vit D, o de 1-25 VitD, NO REFLEJA LO QUE OCURRE DENTRO DE CADA TEJIDO. Este concepto es importante para comprender que las acciones “no clásicas” de la vitamina D (cáncer, esclerosis múltiple, pre eclampsia) pueden no estar claramente relacionadas con el nivel de 25 Vit D que usualmente medimos.

Muchos estudios han mostrado que las personas con enfermedades crónicas tienen menores niveles de 25 Vit D que los sujetos sanos. También se ha planteado si el déficit es causa o consecuencia. Numerosos estudios han mostrado clara asociación entre el déficit y no sólo la presencia de enfermedades no clásicas, sino también la aparición de las mismas en el seguimiento. Con respecto a los estudios de suplementación contra placebo, son escasos y muchos realizados con dosis bajas de vitamina D, por poco tiempo, o en sujetos normales sin déficit de Vit D, lo que garantiza que no tendrán ningún cambio comparados con los que reciben placebo (9-10).

1) Acciones anti infecciosas e inmunomoduladoras de vitamina D

La vitamina D puede disminuir el riesgo de infecciones por distintos mecanismos: por barrera física o por mejorar la inmunidad innata celular, o la adaptativa (1). El efecto de barrera se ejerce porque la vitamina D mantiene mejor las uniones entre las células: tight junctions (ocludina), gap junctions (conexina 43), y adherens junctions (E-cadherina), ya que estimula genes que codifican esas proteínas (2). Varios trabajos han mostrado que los virus alteran la integridad de esas barreras aumentando su infectividad (3).

Las células del sistema inmune (macrófagos, monocitos, células dendríticas, linfocitos T y B) tienen receptores VDR y enzimas para la síntesis de 1-25 Vit D (4-5)

El estímulo a la *inmunidad innata celular* se realiza por inducción de péptidos antimicrobianos

Phoca PDF

como catelicidina, y beta 2 defensina. La primera es activa contra bacterias, virus, hongos y el bacilo de Koch, alterando sus membranas. Además, contribuye a disminuir la "tormenta de citoquinas" que ocurre en infecciones, como las del Covid19 (6), inhibiendo la producción de citoquinas pro inflamatorias de células Th1 como el TNF alfa e interferón gamma (7).

La acción sobre la *inmunidad adaptativa* se realiza suprimiendo las respuestas mediadas por células T helper tipo 1 (Th1), por disminuir la producción de las citoquinas inflamatorias IL-2 e interferon gamma (INFÎ³) (8). Además, promueve la producción de citoquinas por las células Th2, ayudando a la inhibición de Th1, y la inducción de células regulatorias T.

2) Vitamina D e infecciones virales

Se ha reportado asociación inversa entre status de Vitamina D y diversas enfermedades virales (dengue, hepatitis, herpesvirus, HIV, influenza, virus sincitial respiratorio, rotavirus, e infecciones del tracto respiratorio alto, entéricas, urinarias, neumonía, otitis media, vaginosis, sepsis, hepatitis y HIV).

- Gripe (Influenza estacional):

El virus de la influenza afecta al tracto respiratorio por infección viral directa o por daño a la respuesta del sistema inmune.Se ha reportado que un tercio de los pacientes hospitalizados con influenza confirmada desarrollan neumonía, y esto es más probable en niños y ancianos, o en pacientes pulmonares crónicos, cardíacos, fumadores o inmunocomprometidos (11). Se ha postulado que el aumento de incidencia en invierno pueda tener relación con la menor radiación solar y el nivel de Vitamina D (12), además de que la sobrevida del virus es mayor con bajas temperaturas.

Uno de los mecanismos propuestos es la producción de antibióticos endógenos ya mencionados, defensinas y catelicidina, y la producción de este último es dosis-dependiente del nivel de 1-25 Vit D. Se estableció que 30 ng/ml de 25 Vit D son necesarios para la óptima inducción de catelicidina (13). Ese nivel de 25 Vit D es el que encontraron en el Third National Health and Nutrition Examination Survey como valor de corte para menor incidencia de infecciones respiratorias altas (14).

Una revisión sobre el rol de vitamina D en la influenza publicada en 2018 (15), analiza los escasos estudios de suplementación contra placebo, que presentan distintas metodologías y posologías, y la mayoría, pero no todos, presentan resultados positivos (16-17).

El estudio GrassrootsHealth se basó en cuestionarios sobre presencia o no de síndrome gripal en los últimos 6 meses y medición de Vit D en 12.605 personas. Los participantes con 25 Vit D de por lo menos 60 ng/ml tuvieron un riesgo 43% menor de enfermedades influenza-like que los que tenían menos de 20 ng/ml ($p < 0.0001$) (18) (https://www.grassrootshealth.net/project/our-scientists/).

Phoca PDF

- Infecciones por coronavirus (CoVs)

Los virus de influenza y CoVs producen infecciones especialmente en invierno, que pueden ser graves y producir la muerte por neumonía.

Para la pandemia actual se ha postulado que puede haber más cantidad de casos, o de muertes, en regiones donde el nivel promedio de 25Vit D es más bajo (19-20). Los casos fatales fueron mayores a mayor edad (en China del 14,8 % para los de más de 80 años), en hombres (2,8 % vs 1,7 %) y con comorbilidades.

Una de las formas por las que los CoVs alteran el epitelio pulmonar es a través de la producción de citoquinas Th1 como parte de la respuesta inmune innata a la infección viral. Del mismo modo se reportó que interferon Î³ es responsable de la injuria de fase aguda en la fase tardía de la patología del SARS-CoV (21), que las “tormentas de citoquinas” complican estas infecciones virales, pero también se reportó que COVID 19 incrementa las citoquinas Th2 (IL 4 y 10) (22).

3) ¿Cuál sería el nivel de vitamina D óptimo para protegernos de las infecciones y cómo lograrlo?

Se ha publicado que el grado de protección para infecciones aumenta a medida que el nivel de 25 Vit D es mayor, pero esta relación no permite establecer un nivel de corte adecuado, ni tampoco asegurar una relación causa-efecto. Un estudio observacional reportó que un valor de 38 ng/ml era el apropiado para disminuir el riesgo de infecciones respiratorias agudas virales en Greenwich, USA (23).

Algunos autores sugieren mantener un nivel de 25 Vit D de 30 ng/ml, o incluso 40–50 ng/ml (19-20), o mantener en un rango de 40-60 ng/ml. Se ha encontrado que las infecciones intrahospitalarias post quirúrgicas fueron tres veces mayores con valores menores a 30 ng/ml (24) y que disminuían un 33 % por cada 10 ng/ml de incremento (25).

Usualmente nos planteamos ante un déficit severo dos etapas en la suplementación, una con dosis alta para cubrir el déficit, y otra de mantenimiento (26). Se han estudiado “dosis de carga” para llegar a un nivel objetivo.

Cabe recordar que el aporte necesario ante obesidad debe ser 2 a 3 veces mayor que el establecido para la población general, y ante sobrepeso por 1,5 veces (27)

En el tratamiento de la osteoporosis usualmente no tenemos apuro en llegar a 30 ng/ml; sin embargo, para una eventual prevención de la infección por Covid 19, en el medio de esta pandemia, necesitamos estrategias más rápidas. Grant sugiere una dosis de 10.000 UI/día por un mes para alcanzar rápidamente el rango de 40–60 ng/ml, y continuar luego con 5.000 UI/d

Phoca PDF

(19-20)

Como pueden parecer dosis llamativamente altas comentaremos que existen estudios que demuestran que una dosis de 10.000 UI/día por 4-6 meses no produce efectos adversos. Amir lo observó en mujeres canadienses con cáncer de mama y metástasis óseas (28). Otro estudio con pocos pacientes tampoco mostró problemas, pero sí mejoría de la microbiota intestinal con dosis altas diarias (29). Shirvani suplementó con 10.000 UI/día por 6 meses, sin hipercalcemia, y llegando a un nivel de 25 Vit D de 78,6 +/- 13 ng/ml (30).

Finalmente, se trató en un hospital psiquiátrico en Cincinnati, Ohio, con dosis de 5.000 (n:36) o 10.000 UI/d (n:78) por 16 meses sin efectos colaterales (31). Para estos trials con dosis “muy alta” de Vitamina D, si el paciente recibe suplementación de calcio por fármacos, la dosis de calcio NO DEBE SER ALTA para minimizar el riesgo de hipercalcemia.

Estas interesantes menciones no significan que estemos sugiriendo esta dosis como rutina.

Finalmente vale la pena recordar el meta-análisis de Martineau que mostró que los sujetos que recibieron Vit D tuvieron menos infecciones respiratorias que los de placebo en el año siguiente, pero que ese efecto fue mucho mayor en los pacientes que partían de un valor basal menor de 10 ng/ml (32)

Conclusión

> No hay pruebas ni evidencias de que el aporte de vitamina D prevenga o mejore la infección por COVID- 19. Sin embargo, hay numerosos elementos para suponer que su suplementación será beneficiosa. En primer término el conocimiento de los mecanismos por los cuáles es posible. En segundo lugar, los estudios de asociación entre la vitamina y la influenza, (aunque los estudios de suplementación no sean contundentes para esta patología) y con una larga serie de otras infecciones. Se encuentran en marcha estudios para aclarar el tema. Mientras tanto parece muy adecuado tratar de asegurar que nuestros pacientes, además de todo el personal de salud y los mayores de 65 años, tengan un nivel de 25 Vit D mayor a 30 ng/ml. Como señalamos arriba, es posible que niveles mayores otorguen mayor prevención, y que distintas posologías lo permitan.

Dr. José Luis Mansur

Presidente de la Sociedad Argentina de Osteoporosis

Phoca PDF

VER ATENEO sobre el tema

Bibliografía

1.Rondanelli, M.; Miccono, A.; Lamburghini, S.; Avanzato, I.; Riva, A.; Allegrini, P.; Faliva, M.A.; Peroni, G.; Nichetti, M.; Perna, S. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. Evid Based Complement Alternat Med 2018, 2018, 5813095, doi:10.1155/2018/5813095.

2.Schwalfenberg, G.K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. Mol Nutr Food Res 2011, 55, 96-108, doi:10.1002/mnfr.201000174.

3. Kast, J.I.; McFarlane, A.J.; Globinska, A.; Sokolowska, M.; Wawrzyniak, P.; Sanak, M.; Schwarze, J.; Akdis, C.A.; Wanke, K. Respiratory syncytial virus infection influences tight junction integrity. Clin Exp Immunol 2017, 190, 351-359, doi:10.1111/cei.13042

*4.*Mora JR[1], Iwata M, von Andrian UH*. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage.* Nat Rev Immunol. *2008 Sep;8(9):685-98. doi: 10.1038/nri2378.*

*5.*Van Belle TL[1], Gysemans C, Mathieu C*. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: a vital player?.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. *2011 Aug;25(4):617-32. doi: 10.1016/j.beem.2011.04.009.*

6. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020, 10.1016/S0140-6736(20)30183-5, doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

7. Sharifi, A.; Vahedi, H.; Nedjat, S.; Rafiei, H.; Hosseinzadeh-Attar, M.J. Effect of singledose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: a randomized placebo-controlled trial. APMIS 2019, 127, 681-687, doi:10.1111/apm.12982.

8. Lemire, J.M.; Adams, J.S.; Kermani-Arab, V.; Bakke, A.C.; Sakai, R.; Jordan, S.C. 1,25- Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. J Immunol 1985, 134, 3032-3035.

9. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med 2019;380:33-44.

Phoca PDF

10. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;381:520-30

11. Kalil, A.C.; Thomas, P.G. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. Crit Care 2019, 23, 258, doi:10.1186/s13054-019-2539-x.

12. Cannell, J.J.; Vieth, R.; Umhau, J.C.; Holick, M.F.; Grant, W.B.; Madronich, S.; Garland, C.F.; Giovannucci, E. Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol Infect 2006, 134, 1129-1140, doi:10.1017/S0950268806007175

13. Lang PO, Samaras D. Aging adults and seasonal influenza: does the vitamin d status (h)arm the body? *J Aging Res. 2012;2012:806198. doi: 10.1155/2012/806198. Epub 2011 Nov 15.*

14 Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med. 2009 Feb 23;169(4):384-90. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.*

15.Gruber-Bzura, B.M. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? Int J Mol Sci 2018, 19

, doi:10.3390/ijms19082419

16. Urashima, M.; Segawa, T.; Okazaki, M.; Kurihara, M.; Wada, Y.; Ida, H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr 2010, 91, 1255-1260, doi:10.3945/ajcn.2009.29094.

17. Arihiro, S.; Nakashima, A.; Matsuoka, M.; Suto, S.; Uchiyama, K.; Kato, T.; Mitobe, J.; Komoike, N.; Itagaki, M.; Miyakawa, Y., et al. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis 2019, 25, 1088-1095,

doi:10.1093/ibd/izy346.

*18.(*https://www.grassrootshealth.net/project/our-scientists/*).*

19. Grant W. Vitamin D supplementation could prevent and treat influenza, coronavirus, and pneumonia
infections. www.preprint.org *doi:10.20944/preprints202003.0235.v1*

20. Grant W. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19

infections and deaths. www.preprints.org *doi:10.20944/preprints202003.0235.v2*

Phoca PDF

21. Theron, M.; Huang, K.J.; Chen, Y.W.; Liu, C.C.; Lei, H.Y. A probable role for IFNgamma in the development of a lung immunopathology in SARS. Cytokine 2005, 32, 30-38, doi:10.1016/j.cyto.2005.07.007.

22. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020, 10.1016/S0140-6736(20)30183-5, doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

23. Sabetta, J.R.; DePetrillo, P.; Cipriani, R.J.; Smardin, J.; Burns, L.A.; Landry, M.L. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. PLoS One 2010, 5, e11088, doi:10.1371/journal.pone.0011088.

24. Ouraishi SA, Bittner EA, Blum L, Hutter MM, Camargo CA Jr. *Association between preoperative 25-hydroxyvitamin D level and hospital-acquired infectionsfollowing Roux-en-Y gastric bypass surgery.* JAMA Surg. *2014 Feb;149(2):112-8. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3176.*

25. Laviano E, Sanchez Rubio M, González-Nicolás MT, Palacian MP, López J, Gilaberte Y, Calmarza P, Rezusta A, Serrablo A. *Association between preoperative levels of 25-hydroxyvitamin D and hospital-acquired infections after hepatobiliary surgery: A prospective study in a third-level hospital.* PLoS One. *2020 Mar 26;15(3):e0230336. doi: 10.1371/journal.pone.0230336. eCollection 2020.*

26.Sanchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E. Diagnóstico, prevencion y tratamiento de la hipovitaminosis D. Rev. argent. endocrinol. metab. 50 (2):140-155, 2013

27. Ekwaru, J.P.; Zwicker, J.D.; Holick, M.F.; Giovannucci, E.; Veugelers, P.J. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. PLoS One 2014, 9, e111265, doi:10.1371/journal.pone.0111265.

28. Amir, E.; Simmons, C.E.; Freedman, O.C.; Dranitsaris, G.; Cole, D.E.; Vieth, R.; Ooi, W.S.; Clemons, M. A phase 2 trial exploring the effects of high-dose (10,000 IU/day) vitamin D(3) in breast cancer patients with bone metastases. Cancer 2010, 116, 284-291, doi:10.1002/cncr.24749.

29. Charoenngam, N.; Shirvani, A.; Kalajian, T.A.; Song, A.; Holick, M.F. The Effect of Various Doses of Oral Vitamin D3 Supplementation on Gut Microbiota in Healthy Adults: A Randomized, Double-blinded, Dose-response Study. Anticancer Res 2020, 40, 551-556, doi:10.21873/anticanres.13984.

30. Shirvani, A.; Kalajian, T.A.; Song, A.; Holick, M.F. 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, doi:10.1038/s41598-019-53864-1.

Phoca PDF

31. McCullough, P.J.; Lehrer, D.S.; Amend, J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. J Steroid Biochem Mol Biol 2019, 189, 228-239,

doi:10.1016/j.jsbmb.2018.12.010.

32.Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ 2017;356:i6583.

Phoca PDF