

PAPEL DEL CALCIFEDIOL EN EL TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES RESPIRATORIAS DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

M. Entrenas Castillo^{1,2,3}, L.M. Entrenas Costa⁴, B. Jurado Gámez^{1,2,3}, C. Muñoz Corroto¹, C. Gómez Rebollo¹, E. Mira Padilla¹.

¹Unidad de Gestión clínica de Neumología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

³Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba.

⁴Hospital Quirón Salud, Córdoba.

Premio a la mejor Tesis Doctoral leída en el año 2026, entregado en el 52º Congreso Neumotur

Palabras clave: COVID-19, Calcifediol, Glucocorticoides, SARS-CoV-2, Tratamiento del COVID-19, Vitamina D.

THE ROLE OF CALCIFEDIOL IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH SARS-CoV-2 INFECTION

Keywords: COVID-19, Calcifediol, Glucocorticoids, SARS-CoV-2, Treatment of COVID-19, Vitamin D.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 es el mayor desafío al que se ha enfrentado la medicina moderna y los sistemas de salud pública del mundo¹. A pesar de la implementación de medidas higiénicas y programas de vacunación a gran escala, la morbilidad y mortalidad por COVID-19 se han mantenido elevadas².

La aparición de nuevas variantes con mayor poder infeccioso es motivo de preocupación³. Además, la eficacia de las vacunas disponibles, con cobertura poblacional insuficiente⁴, puede ser menor, especialmente frente a las nuevas variantes⁵.

Por lo tanto, sería deseable profundizar en el conocimiento de la respuesta inmunitaria al SARS-CoV-2, para mejorar nuestra comprensión de la patogénesis de la COVID-19. Es necesario desarrollar nuevas opciones terapéuticas, o bien optimizar el reposicionamiento de medicamentos ya aprobados para su uso en humanos para otras indicaciones⁶, como el uso de calcifediol, una prohormona del sistema endocrino de la vitamina D (VDES), que tiene potenciales acciones útiles para el tratamiento de COVID-19⁷⁻⁹ que revisamos a continuación.

METODOLOGÍA

Para esta revisión, se realizó una búsqueda en PubMed con las palabras clave "calcifediol & COVID-19". Tras revisar los artículos, se incluyeron exclusivamente los que evaluaban calcifediol y no otros compuestos y publicados desde 2020.

COVID-19

El responsable de la enfermedad COVID-19 es el virus SARS-CoV-2, un virus envuelto en ARN monocatenario de sentido positivo de gran tamaño (26 a 32 Kb)¹⁰. Su espectro clínico es muy variable¹¹. Los estudios epidemiológicos demuestran que la mayoría de los pacientes infectados (hasta el 80%) son asintomáticos, o solo muestran síntomas muy leves durante la fase aguda de la infección. El 20% evoluciona a una sintomatología grave, desarrollando el 5% un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) por la aparición de una reacción inflamatoria que explica el fallo multiorgánico sin que se haya podido demostrar que la causa sea la acción directa del virus^{12,13}.

La gravedad de la enfermedad se relaciona con la disregulación de la respuesta innata¹⁴ y se caracteriza por un retraso, disminución o, incluso, ausencia de la respuesta del interferón I (IFN α/β) y III (IFN λ) inducida por el SARS-CoV-2. Estos fenómenos son seguidos por una potente respuesta inflamatoria con gran producción de citoquinas inflamatorias, reclutamiento de células inflamatorias (monocitos y macrófagos) y daño tisular, predominantemente en el pulmón^{15,16}, pero no circunscritos a este órgano.

La respuesta fisiopatológica a la infección comienza en la célula tras la replicación viral¹⁷. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), característicos de los genomas virales, son detectados por los receptores de reconocimiento de patrones endosomales / lisosomales intracelulares (PRR), como los receptores tipo Toll (TLR) 3, 7 y 8¹⁷. Los virus también pueden ser reconocidos por sensores de ARN citosólico. Por otra parte, la respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88)¹⁸ pone en marcha varias cascadas de señalización intracelular, que

Recibido: 21.01.2026 Aceptado: 20.02.2026

Dra. Marta Entrenas Castillo
marenca@gmail.com

implican la activación de un número limitado de factores de transcripción, incluidos los factores reguladores de interferón (IRF), la proteína activadora del complejo del factor de transcripción dimérico 1 (AP-1) y el factor nuclear-kappa β (NF- $\kappa\beta$) originando la activación de dos programas antivirales celulares¹⁹. El primero activa las defensas antivirales celulares y está mediado por la inducción transcripcional de IFN I y III. El segundo implica el reclutamiento y la coordinación de subconjuntos específicos de leucocitos regulados principalmente por la secreción de citoquinas y quimiocinas, que involucran a células residentes en los tejidos afectados¹⁹.

Los coronavirus han desarrollado mecanismos para evadir la detección y la orientación de la respuesta del huésped²⁰ que facilitan una replicación más activa y eficiente en el pulmón. En ellos se basa la capacidad de obstaculizar la vía del IFN potenciando la gravedad de la COVID-19^{14,21}.

Las células epiteliales de las vías respiratorias infectadas por SARS-CoV-2 secretan una serie de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias que desregulan aún más la respuesta inmune innata y atraen células inflamatorias, incluidos neutrófilos, monocitos y macrófagos, al tiempo que sensibilizan a las células T para la apoptosis. En consecuencia, se produce una apoptosis del epitelio pulmonar y el endotelio, lo que conlleva una rotura significativa de la barrera epitelial micro vascular y alveolar, originando extravasación vascular y edema alveolar²². Este proceso inmunopatológico es común para las infecciones de los coronavirus, originando el desarrollo del SDRA y la disfunción multiorgánica extrapulmonar en pacientes con COVID-19^{23,24}, siendo el mecanismo similar a otros procesos que afectan directa o indirectamente al pulmón y que también desencadenan el SDRA, como la sepsis de cualquier etiología²⁵. Además, cabe destacar que la expresión de citoquinas inflamatorias no difiere entre estos procesos²⁶.

SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D. CALCIFEDIOL

En la literatura científica, en los medios de comunicación e incluso en la práctica clínica convencional, se incluyen bajo el término ambiguo de "vitamina D" a una serie de compuestos químicos diferentes: colecalciferol (vitamina D3), ergocalciferol (vitamina D2), calcifediol (25-hidroxivitamina D3), calcitriol (1,25-dihidroxi-vitamina D3) y, a veces, incluso análogos de estos²⁷. Esta designación conduce no solo a errores importantes de nomenclatura, sino aún peor, a la idea errónea de que los diversos compuestos pueden ser intercambiables para fines de suplementación o tratamiento²⁸. Ahora sabemos que no es una vitamina, pero seguimos llamándola así por costumbre y consenso tácito. En realidad, es un nutriente

umbral, parte de un sistema endocrino, el sistema endocrino de la vitamina D, similar a otras hormonas esteroideas²⁹.

El colecalciferol, o vitamina D3, se produce en la piel por transformación fotoquímica del 7-dehidrocolesterol (7DHC), pero es totalmente inactivo. Para llegar a convertirse en la hormona activa del sistema (calcitriol), requiere dos hidroxilaciones secuenciales en la posición 25 y 1 α . La primera tiene lugar en el hígado, principalmente por la enzima microsomal CYP2R1, para formar 25-hidroxivitamina D (25OHD3) o calcifediol. La segunda, gracias a la enzima CYP27B1 tiene lugar en el túbulo proximal del riñón, pero también en muchos otros tipos de células (piel, células inmunes, pulmón, células óseas, placenta, etc.)³⁰.

Clásicamente, se creía que la CYP2R1 se expresaba constitutivamente. Por lo tanto, se pensó que la producción de 25OHD3 dependía principalmente del sustrato, de modo que el 25OHD3 sérico reflejaría el suministro general de vitamina D. Sin embargo, la 25-hidroxilasa hepática principal (CYP2R1) y la actividad global están sujetas a un control estricto de señales metabólicas inducidas por el ayuno, la diabetes o la exposición a altas dosis de glucocorticoides y mecanismos adicionales³¹.

El calcifediol (25OHD3) constituye la prohormona y piedra angular del VDES. Tiene una vida media larga (2 - 3 semanas) y una mayor concentración. Existe un consenso universal de que la medición de la concentración total circulante de 25OHD3 constituye un biomarcador robusto y fiable del estado nutricional del VDES³², utilizado por las autoridades sanitarias y las sociedades científicas para establecer el estado de normalidad, la definición de deficiencia de "vitamina" D y los grados de insuficiencia sobre los que establecer valores dietéticos de ingesta de referencia, así como el monitoreo poblacional de la deficiencia, insuficiencia o exceso³³.

El calcifediol es el sustrato esencial para la síntesis del calcitriol por la 1- α -hidroxilasa (CYP27B1) en las células tubulares renales, pero también en células de múltiples tejidos, órganos y sistemas, como piel, glándula paratiroides, mama, colon, próstata, pulmón, así como en las células del sistema inmune y hueso, para obtener sus acciones auto/paracrinas.

El VDES utiliza la enzima ubicua 24-hidroxilasa (CYP24A1), tanto en el riñón (a través del control endocrino) como en otras células y tejidos, para formar, a partir de la 25-hidroxivitamina D3, 1,25-dihidroxivitamina D3.

El calcitriol se une con alta afinidad al receptor de vitamina D (VDR), un factor de transcripción nuclear presente en células de múltiples órganos y sistemas, que determina la acción endocrina sistémica y auto/paracrina del VDES³⁴.

La acción principal del VDES es la regulación de la homeostasis del calcio y el fósforo y la adecuada salud y mineralización del esqueleto³⁴. Sin embargo, estudios experimentales sugieren que la señalización del VDES tiene muchas acciones extraesqueléticas. Estas incluyen la regulación de la proliferación celular, la función inmune y muscular, la diferenciación y reproducción de la piel, así como las propiedades vasculares y metabólicas. A partir de estudios observacionales en humanos, el estado deficiente de 25OHD3 se asocia con casi todas las enfermedades predichas por estas acciones extraesqueléticas³⁰.

Las células del sistema inmune son un objetivo del VDES y el calcitriol regula las vías de señalización metabólica y múltiples citoquinas cruciales del sistema inmune tanto innatas como adaptativas³⁴. La síntesis local de calcitriol, a partir de calcifediol, en macrófagos alveolares, células dendríticas, linfocitos³⁵, así como en el epitelio de células broncoalveolares y células endoteliales pulmonares, puede ser responsable, de manera autocrina o paracrina, de muchos de los efectos inmunológicos y extraóseos del VDES³⁴. El VDES también está involucrado en la regulación funcional del sistema cardiovascular³⁶ y, a través de varias vías, en los mecanismos de coagulación³⁷.

Desde el comienzo de la pandemia, se ha propuesto un posible vínculo entre un estado deficiente de 25OHD3, la infección por COVID-19 y la gravedad de la misma⁷, lo que ha generado multitud de publicaciones.

MECANISMOS QUE ENLAZAN EL SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D CON EL COVID-19

Previa a la irrupción de la COVID-19, se disponía de bibliografía vinculando el estado sérico de 25OHD3 con las infecciones del tracto respiratorio superior⁹, indicando un mayor riesgo de infección en los pacientes que tenían los niveles séricos bajos³⁸.

La regulación de la función inmune innata y adaptativa por parte del VDES también ha sido ampliamente revisada³⁸, mientras que la señalización del VDES puede proporcionar efectos beneficiosos sobre la COVID-19 por varios mecanismos⁷:

SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D Y SISTEMA INMUNE

Inmunidad innata: la mayoría de las células del aparato respiratorio implicadas en la respuesta innata expresan constitutivamente el gen que codifica el VDR, con alta expresión basal de 1 α -hidroxilasa (CYP27B1)³⁹.

Las respuestas a la activación intracrina del VDES incluyen la inducción de la catelicidina AMP (cAMP) y la β -defensina (DEFB4), así como la modulación de la autofagia. Esto tiene como consecuencia una mejor defensa contra las infecciones virales⁴⁰. La catelicidina no solo tiene un potente potencial profiláctico y terapéutico en COVID-19 como inhibidor de la unión viral a la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) ECA2, sino que también modula la inflamación local y la migración e infiltración de leucocitos, reduciendo la producción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias en la lesión pulmonar aguda. Además, activa la expresión de interferón I, que es crítico en la infección por SARS-CoV-2, todo lo cual es beneficioso para mitigar la tormenta de citoquinas que sigue a la infección por SARS-CoV-2.

El calcitriol generado a partir del calcifediol también estimula la autofagia viral, actuando sobre varias dianas⁴¹, por lo tanto, los mecanismos de autofagia pueden ser sensibles a los cambios en los niveles séricos de 25OHD3.

La barrera epitelial es la primera línea de defensa para proteger físicamente al huésped contra patógenos. La estimulación del VDR juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis y la integridad de la barrera epitelial en múltiples órganos, al preservar la integridad de los complejos de unión⁴². Lo mismo se ha observado en el epitelio pulmonar, donde la deleción del VDR conduce a la destrucción de proteínas de unión oclusivas y adherentes, lo que origina una reducción de las mismas y compromete la integridad de la barrera pulmonar⁴³. Estos datos indican que el VDES tiene potencial terapéutico para contribuir a la prevención o resolución del SDRA, que se asocia con un daño significativo a la barrera epitelial alveolar.

El elemento limitante de este mecanismo de defensa es la necesidad de una disponibilidad adecuada de calcifediol en el momento de la infección. Los niveles séricos de 25OHD3 varían con un ritmo estacional, con menor disponibilidad en los meses de invierno y primavera, estando sujetos a muchos otros factores que limitan de manera importante su disponibilidad⁴⁴. Los niveles séricos superiores a 40 ng/ml se han propuesto como apropiados para objetivos de salud distintos de la salud ósea y la homeostasis del calcio⁴⁵.

Inmunidad adaptativa: la tormenta de citoquinas y quimiocinas es uno de los aspectos fisiopatológicos más

devastadores de la infección por SARS-CoV-2. Consiste en la activación exagerada de la vía inmune adaptativa, con una secreción exuberante de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas, debido a la desregulación del sistema inmune innato⁴⁶. Aunque no se ha demostrado específicamente para el SARS-CoV-2, el VDES desempeña un papel importante en la modulación de la respuesta proinflamatoria.

El calcitriol producido localmente puede cambiar drásticamente el estado inmune de un estado proinflamatorio a uno tolerogénico, suprimir la proliferación de linfocitos T y modular la producción y diferenciación de citoquinas con diversos efectos en diferentes subconjuntos de linfocitos T⁴⁷ y puede contribuir a minimizar la crisis de citoquinas y quimiocinas en la COVID-19. El calcitriol disminuye la expresión y secreción de varias citoquinas (IL-6, IL-12 e IL-23) junto con un aumento de IL-10, una citoquina tolerogénica, y estimula la inducción de células T reguladoras (Tregs) mediada por la inducción del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y el TNF α ^{48, 49}. El efecto directo del calcitriol variará en intensidad, dependiendo del grado de activación de las células, ya que la intensidad de activación modula la concentración del VDR. El efecto global se resume en la

Figura 1.

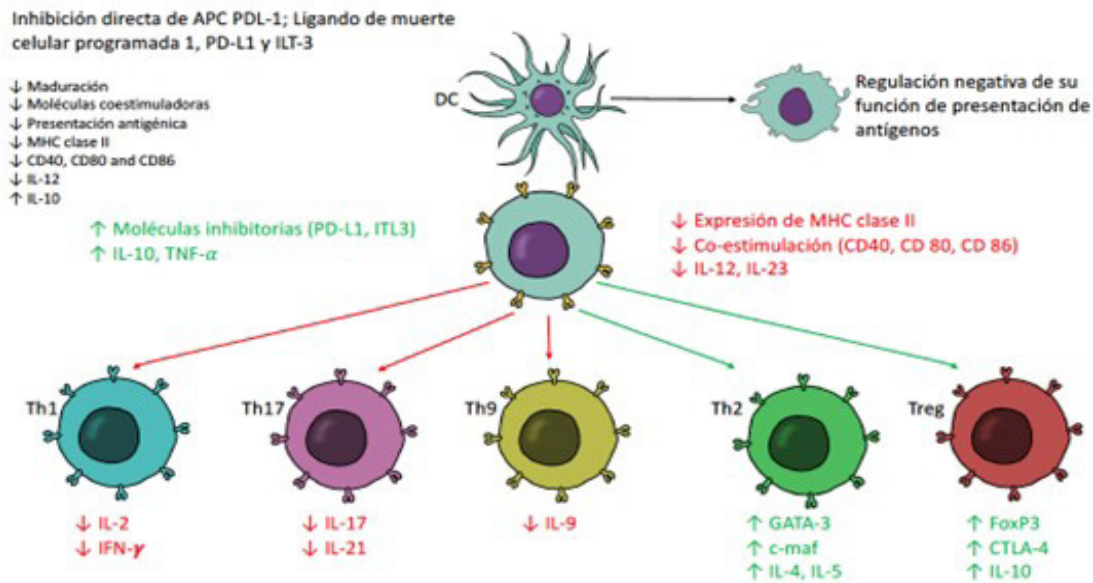


Figura 1: Actividad inmunomoduladora del VDES.

La célula dendrítica (DC) activada y los linfocitos tienen la capacidad de formar calcitriol a partir del calcifediol circulante. El calcitriol formado ejerce sus efectos a través del VDR sobre células presentadoras de antígeno (APC) / células dendríticas (DC) y linfocitos T. El efecto es una regulación al alza de la inhibición directa de la DC y una regulación a la baja de la presentación del antígeno. En los linfocitos T, el efecto directo consiste en una inducción de linfocitos Thelper-2 (Th2) y linfocitos T reguladores (Tregs) (flechas verdes), junto con una regulación descendente de los linfocitos Thelper-1 (Th1), Thelper-17 (Th17) y Thelper-9 (Th9)-linfocitos (flechas rojas).

Abreviaturas: APC = célula presentadora de antígeno; DC = célula dendrítica; células T ingenuas MHC = complejo de histocompatibilidad de membrana; grupo de diferenciación (CD) 80 = CD86 (moléculas coestimuladoras) y CD54 (molécula de adhesión); PD-L1 = ligando de muerte programada 1; ILT-3 = transcripción similar a la inmunoglobulina, linfocitos T; TH1 = T ayudante 1; TH2 = T ayudante 2; TH17 = T ayudante 17; Treg = célula T reguladora; IL = interleucina; TNF- α = factor de necrosis tumoral- α ; FoxP3 = Forkhead box P3 (gen maestro que controla el desarrollo y la función de las células reguladoras); CTLA-4 = Ag-4 asociado a linfocitos T citotóxicos).

En la misma línea, la activación del VDR en las células B mejora su apoptosis⁵⁰ y dificulta la generación de células plasmáticas, modulando la producción de anticuerpos por las células plasmáticas y aumenta la producción de IL-10 también por las células B⁵¹, proporcionando un efecto inmunorregulador mejorado. Además, reduce la activación de las células T por las células B (al regular negativamente la expresión de CD86 y al aumentar la regulación de CD74)⁵².

SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D Y SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (RAAS)

El VDES es un potente regulador negativo de RAAS, que es de suma importancia en el desarrollo de la COVID-19 grave al contribuir significativamente al SDRA y su mantenimiento. La activación del VDR regula negativamente la ECA1 (y sus consecuencias proinflamatorias), pero también regula positivamente la ECA2 al disminuir la actividad del RAAS, tanto sistémicamente como en el riñón (**Figuras 2A y 2B**).

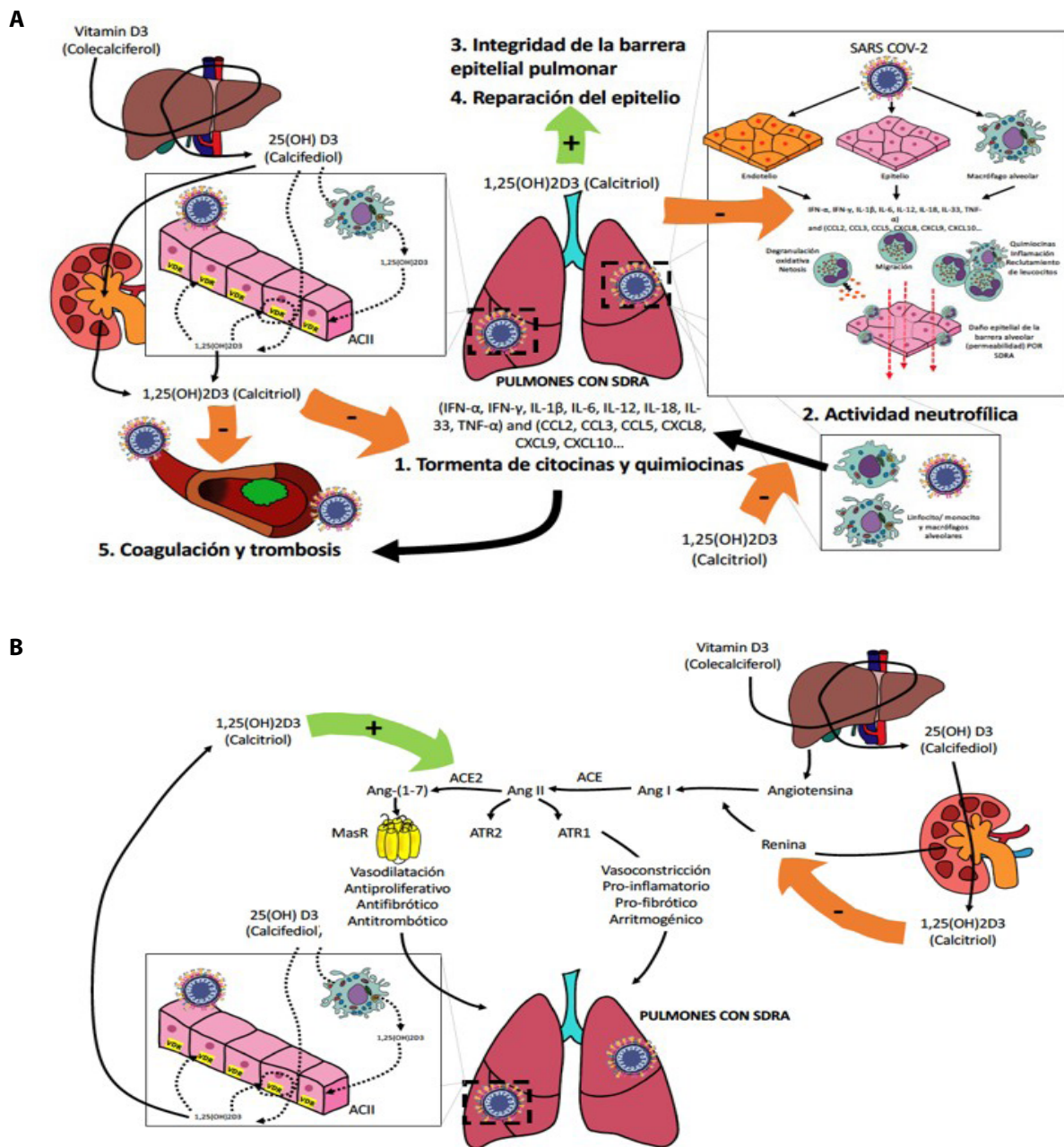


Figura 2 A y 2 B: Contribución del VDES a la reducción del SDRA.

El sistema endocrino de vitamina D contribuye a la reducción del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y clínicas relacionadas en la COVID-19. El receptor de vitamina D (VDR) y las enzimas del sistema endocrino de la vitamina D se expresan en monocitos, macrófagos, granulocitos y linfocitos activados y en células epiteliales bronco alveolares. La disponibilidad de 25OHD3 (calcifediol) es esencial para sintetizar 1,25(OH)2D3 (calcitriol), a través de su acción endocrina, auto/paracrina sobre el VDR.

A:(1) disminuye la intensidad de la tormenta de citoquinas y quimiocinas; (2) modula la actividad de los neutrófilos; (3) mantiene la integridad de la barrera epitelial pulmonar; (4) estimula la reparación epitelial y (5) disminuye directa e indirectamente el riesgo de hipercoagulabilidad y trombosis pulmonar o sistémica.

B:Es un potente regulador negativo del RAAS, inhibiendo la renina y la cascada ACE/angiotensina II/AT1R e induciendo la actividad del eje ACE2/angiotensina-(1-7), contribuyendo a disminuir la intensidad del SDRA en todos sus aspectos, tras la infección por SARS-CoV-2.

Abreviaturas: A) SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; IFN- α , IFN- γ = interferón gamma α y γ ; IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33 = interleucina-1 β , 6, 12, 18, 33; TNF- α = factor de necrosis tumoral α ; TGF β = factor de crecimiento transformante α y β ; CCL2, CCL3, CCL5 Quimiocina = Ligando 2, 3, 5 del motivo C-C; CXCL8, CXCL9, CXCL10 = C-X-C (ligando 8, 9, 10 del motivo quimiocina). B) ACII = células cuboidales alveolares tipo II; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; Ang I = angiotensina I; Ang II = angiotensina II; Ang-(1-7) = angiotensina 1-7; MasR = receptor acoplado a proteína G Mas; AT1R y AT2R = receptores 1 y 2 de angiotensina II. Modificado de Quesada-Gómez y cols.⁹².

El calcitriol inhibe la expresión de renina, ECA y angiotensina II, induciendo los niveles de ECA2 en el distrés respiratorio⁵³. La estimulación del VDR puede atenuar la lesión pulmonar aguda inducida por lipopolisacárido, al menos parcialmente, al inducir la actividad del eje ECA2/angiotensina - (1-7) e inhibir la renina y la cascada ECA/angiotensina II/receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R)⁵³.

SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D Y COAGULACIÓN

La inflamación intensa y la activación del RAAS alteran la cascada de coagulación. En combinación con la infección de células endoteliales, da como resultado un estado protrombótico como el encontrado en las infecciones por SARS-CoV-2, la formación de coágulos de fibrina intraalveolares o sistémicos y las complicaciones trombóticas, hallazgos destacados en pacientes con COVID-19¹³.

El VDES juega un papel importante como agente antiinflamatorio y antitrombótico: el calcitriol (i) inhibe la respuesta inflamatoria de las células T efectoras al inhibir la maduración y la actividad de las células dendríticas de una manera dependiente de VDR; (ii) activa la producción antiinflamatoria de IL-10 en células T/B; (iii) regula a la baja TNF, IL-6, NF- κ B y MCP-1, activando el péptido antimicrobiano catelicidina en macrófagos; (iv) regula a la baja el IFN γ , IL-17 e IL-21 en las células T; (v) regula al alza los anticoagulantes naturales trombomodulina (TM) y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), desactivando el factor tisular (TF) y reduciendo así la hipercoagulabilidad; y (vi) regula a la baja los anticoagulantes naturales trombomodulina (TM) y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), desactivando el factor tisular (TF) y, por lo tanto, reduciendo la hipercoagulabilidad⁵⁴.

Varios estudios clínicos confirman los efectos antitrombóticos del VDES. Los estudios observacionales en humanos revelaron una asociación entre los niveles bajos de 25OHD3 y el desarrollo de eventos tromboembólicos venosos profundos en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico⁵⁵. Por otro lado, se encontró una asociación positiva significativa entre los niveles séricos de 25OHD3 (> 20 ng/ml) y el inhibidor de la vía TF (TFPI), un inhibidor dual de la coagulación al unirse tanto al complejo TF/Factor VIIa como al Factor Xa.

SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D Y FIBROSIS

La activación del sistema RAAS induce fibrosis pulmonar en modelos animales, siendo comúnmente aceptado como un factor patogénico importante en la fibrosis pulmonar⁵⁶. Tanto la deficiencia crónica de calcifediol como los ratones VDR-KO, que activan el RAAS⁵⁷, conducen a más angiotensinógeno convertido en

angiotensina I. Es importante destacar que la angiotensina II puede, a través de varias vías, exacerbar las afecciones fibroproliferativas, como la fibrosis pulmonar⁵⁸.

El calcitriol atenúa la activación de las vías de señalización de TGF- β en las células epiteliales pulmonares humanas y regula a la baja la expresión de fibronectina y colágeno, inhibiendo así la transdiferenciación de las células epiteliales pulmonares estimuladas en miofibroblastos⁵⁹. El calcitriol y el calcifediol suprimen la fibrosis pulmonar inducida al actuar sobre el sistema renina-angiotensina local en los pulmones⁶⁰.

Por lo tanto, desde una perspectiva mecanicista, hay buenas razones para postular que los metabolitos del VDES pueden tener un papel modulador crítico en la fase hiperinflamatoria posterior de la COVID-19. La activación de la vía de señalización del VDR puede generar efectos beneficiosos al disminuir la tormenta de citoquinas/quimiocinas, produciendo un cambio de un fenotipo Th1 y Th17 hacia respuestas inmunes adaptativas con un fenotipo Th2 amplificado; regulando el sistema renina-angiotensina-bradiquinina; modulando la actividad de los neutrófilos y manteniendo la integridad de la barrera epitelial pulmonar; estimulando la reparación epitelial y disminuyendo directa e indirectamente el aumento de la coagulabilidad y la tendencia protrombótica asociada con COVID-19 grave y sus complicaciones.

NIVELES CIRCULANTES DE 25-OH-VITAMINA-D E INCIDENCIA Y GRAVEDAD DEL COVID-19

Desde los primeros meses de la pandemia, se han publicado muchos estudios epidemiológicos y de asociación que investigan la relación entre los niveles circulantes de 25OHD3 y los resultados de la infección por SARS-CoV-2. La mayoría relacionan la incidencia, gravedad y mortalidad de la COVID-19. La mayoría de las publicaciones, pero no todas, encuentran una asociación del mal pronóstico con niveles disminuidos de 25OHD3. No hay razones claras para tal discrepancia, pero esto podría estar relacionado con la heterogeneidad de los pacientes, la gravedad de la enfermedad o la interpretación de la gravedad utilizada por cada autor en el momento del estudio, así como el objetivo del estudio (ingreso, supervivencia, muerte, necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos, etc.). Además, la mayoría de los estudios son observacionales y no corrigen diversas comorbilidades, midiendo los niveles circulantes de 25OHD3 en el momento de la infección por SARS-CoV-2, por lo tanto, dado el gran componente inflamatorio de la enfermedad, no se puede descartar por completo la posibilidad de causalidad inversa en la reducción de los niveles totales de 25OHD3.

Varios metaanálisis⁶¹⁻⁶³ de tamaño muestral pequeño, con restricciones variables según la calidad del estudio, han examinado los datos publicados que relacionan el estado de 25OHD3 con el riesgo o la gravedad (ingreso en la UCI y mortalidad) de las infecciones por COVID-19, y muestran consistentemente que los niveles más bajos de 25OHD3 se asocian con una mayor susceptibilidad del paciente a la infección, tasas más altas de ingresos hospitalarios, estancias hospitalarias más largas, mayor necesidad de ventilación mecánica o ingreso en la unidad de cuidados intensivos, junto con una mayor mortalidad por COVID-19. Los análisis de subgrupos basados en diferentes puntos de corte para definir la deficiencia de vitamina D, las ubicaciones geográficas de los estudios y la latitud también mostraron tendencias similares⁶⁴.

El mayor de estos estudios se publicó en diciembre de 2021 e incluyó 54 estudios clínicos, con un total de 1.403.715 pacientes, en los que se analizó la relación entre el estado de 25OHD3, la infección y los resultados de la COVID-19⁶⁴. Este análisis proporciona evidencia consistente de que los niveles bajos de 25OHD3 se asocian con un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, gravedad (necesidad de hospitalización o UCI) y mortalidad, independientemente del punto de corte elegido en la evaluación [deficiencia grave (<10 ng / ml), deficiencia (<20 ng/ml) e insuficiencia (<30 ng/ml)]. Los conjuntos de datos descritos proporcionan pruebas sólidas de que un nivel bajo de 25OHD3 es un predictor del resultado clínico y no solo un efecto secundario de la infección. Los autores afirman que sus datos sugieren que los niveles séricos de 25OHD3 superiores a 30 ng/ml son necesarios para minimizar la carga clínica de la infección por coronavirus SARS-CoV-2⁶⁴.

Finalmente, un metaanálisis reciente de Borsche y cols.⁶⁵, identifica la tasa de mortalidad por Covid-19 con niveles séricos de 25OHD3, antes del ingreso o el día del ingreso hospitalario, a partir de estudios observacionales con análisis de regresión que sugieren, especulativamente, que el punto teórico de mortalidad cero está en niveles séricos de 25OHD3 de aproximadamente 50 ng/ml.

TRATAMIENTO CON CALCIFEDIOL PARA EL COVID-19

En los últimos años, existe un interés creciente sobre los estudios que confirman el papel del sistema endocrino de la vitamina D en una serie de efectos extraesqueléticos. Posiblemente, esta información ha llevado a una creencia muy extendida entre los especialistas, los medios de comunicación, los pacientes y la población en general de que la suplementación de manera indiscriminada de la mayoría de la población con vitamina D (colecalfiferol o ergocalciferol) es una opción terapéutica adecuada y

deseable debido a sus beneficios para la salud, generando así múltiples hipótesis y ensayos clínicos aleatorizados⁶⁶.

La evidencia disponible revisada sugiere que la estimulación del VDR, mientras se mantiene un estado sérico óptimo de 25OHD3, en pacientes con infección por SARS-CoV-2 puede reducir significativamente el riesgo de SDRA y la clínica de COVID-19, con posibles efectos beneficiosos sobre la necesidad de ventilación mecánica o ingreso en la unidad de cuidados intensivos, así como las muertes en el curso de la enfermedad. En este sentido, un estudio sobre la reutilización sistemática de medicamentos aprobados para otras indicaciones, distintas de la COVID-19, basado en el aprendizaje automático (*machine learning*), muestra que la estimulación del VDR podría tener un efecto protector⁶, proporcionando así evidencia mecanicista de la necesidad de la suplementación con colecalfiferol o el tratamiento con calcifediol.

La corrección de la deficiencia de 25OHD3 en pacientes críticamente enfermos, mediante la suplementación con colecalfiferol, requiere dosis mucho más altas de lo habitual¹⁵³. Por ello, como estrategia alternativa, se ha sugerido la suplementación oral con calcifediol⁶⁷.

El calcifediol puede tener algunas ventajas sobre la vitamina D nativa (colecalfiferol, o vitamina D3; y ergocalciferol, o vitamina D2), lo que aporta ventajas para su uso en COVID-19: (i) el calcifediol induce un aumento más rápido de la 25OHD3 circulante que el colecalfiferol oral; (ii) es más potente que el colecalfiferol; (iii) tiene una mayor tasa de absorción intestinal, lo que confiere ventajas en casos de malabsorción; (iv) tiene una curva lineal dosis-respuesta, independiente del 25OHD3 sérico inicial; y (v) su administración intermitente produce un 25OHD3 sérico bastante estable, en comparación con las fluctuaciones posteriores al colecalfiferol oral intermitente⁶⁸.

Podría especularse que el tratamiento con calcifediol prescrito para cualquier otro objetivo de salud, como la osteoporosis, tendría el potencial de mejorar el estado de 25OHD3⁶⁷ y, por lo tanto, reducir el riesgo y el impacto de COVID-19⁶⁹. Así, en un estudio de cohorte retrospectivo en el área de Barcelona, sobre una población de 4,6 millones de habitantes recogidos en los registros del Sistema Público de Salud, de abril de 2019 a febrero de 2020, se evaluó el riesgo de infección por COVID-19 durante la primera ola de la pandemia en pacientes a los que se les prescribió colecalfiferol (n = 108.343) o calcifediol (n = 134.703) durante los 4 meses anteriores y se compararon mediante *propensity score* con controles no tratados⁶⁹. El cociente de riesgos instantáneos para la infección fue leve pero significativamente menor en los sujetos

que tomaron colecalciferol (HR = 0,95, IC del 95%: 0,91 – 0,98). En un subgrupo de pacientes se obtuvieron niveles séricos de 25OHD3. Entre los pacientes que alcanzaron niveles séricos de 25OHD3 superiores a 30 ng/ml, y fueron suplementados con calcifediol, se encontró una tasa menor de infección por SARS-CoV-2 (HR = 0,69; IC 95% 0,61 – 0,79), riesgo de COVID-19 grave (HR = 0,61; IC 95% 0,46 – 0,81) y mortalidad por COVID-19 (HR = 0,56; IC 95% 0,42 – 0,76). Estos parámetros fueron más bajos de manera significativa, en comparación con 25 pacientes deficientes en 25OHD3 (<20 ng/ml) que no habían recibido suplementos.

Datos de otra cohorte retrospectiva de 15.968 pacientes, incluidos todos los pacientes hospitalizados con un diagnóstico confirmado de COVID-19, desde el inicio de la pandemia hasta noviembre de 2020, en Andalucía, basado en el registro central de historias clínicas electrónicas (Base de Datos de Salud de la Población de Andalucía; BPS), en los que se estudió el efecto de la prescripción de vitamina D, o sus metabolitos, dentro de los 15 - 30 días anteriores a la hospitalización con respecto a la supervivencia del paciente, las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y los cocientes de riesgos instantáneos apoyan una asociación entre la prescripción de estos metabolitos y la supervivencia del paciente. Tal asociación fue más fuerte para el calcifediol (HR = 0,67; 0,50 – 0,91) que para el colecalciferol (HR = 0,75; 0,61 – 0,91)⁷⁰.

Estos resultados sugieren que aumentar la concentración sérica de 25OHD3 puede mejorar el pronóstico de COVID-19. Por lo tanto, el tratamiento con calcifediol en pacientes con COVID-19 podría ser de beneficio terapéutico potencial al mejorar el estado de 25OHD3 más rápidamente y estar disponible de inmediato en las células diana para combatir los efectos del SARS-CoV-2 en la COVID-19⁷.

Con el fin de investigarlo, diseñamos una estrategia de intervención usando dosis altas de calcifediol⁷¹ que nos permitió realizar un ensayo clínico aleatorizado paralelo con doble enmascaramiento parcial que realizamos en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba durante la primera ola de la pandemia. Así, en 76 pacientes consecutivos hospitalizados con COVID-19 fueron asignados a calcifediol oral/no calcifediol en una proporción de 2:1, por aleatorización electrónica. El régimen de tratamiento consistió en calcifediol oral (0,532 mg el día del ingreso), seguido de dosis de 0,266 mg los días 3 y 7, y luego semanalmente hasta el alta o ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los resultados de la efectividad fueron convincentes: de 50 pacientes tratados con calcifediol, solo uno requirió ingreso en la

UCI (2%), mientras que, de 26 pacientes no tratados, 13 requirieron ingreso (50%) (p = 0,00000077). El número de muertes (0 en el grupo de calcifediol y 2 en el grupo que no recibió tratamiento) fue demasiado pequeño para alcanzar significación estadística frente a una hipótesis nula de ningún efecto, pero el resultado es consistente con la hipótesis plausible de que la disminución de la mortalidad sería similar a la disminución de los ingresos en la UCI (**Figura 3**).

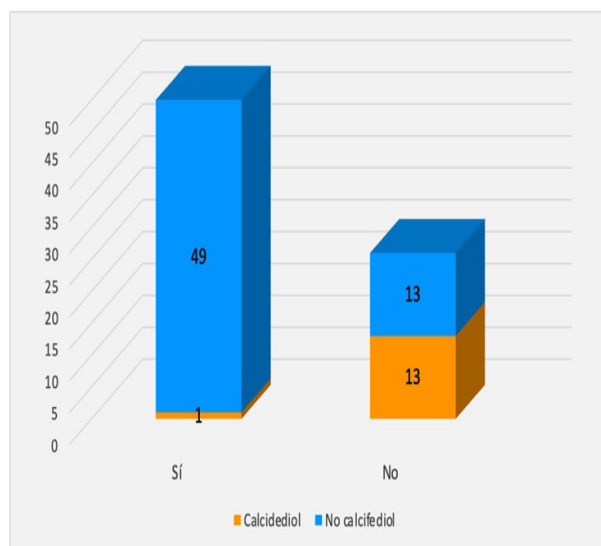


Figura 3: Tratamiento con calcifediol y necesidad de ingreso en UCI.

Efecto del tratamiento con calcifediol (0,532 mg el día 1 y 0,266 mg los días 3, 7, 14, 21 y 28) sobre la necesidad de ingreso en UCI. Ensayo clínico piloto aleatorizado paralelo doble enmascarado, doble ciego. Sí: necesidad de ingreso en UCI; No: no necesidad de ingreso en UCI.

Modificado de Entrenas Castillo y cols.⁷¹.

Inmediatamente después, un estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados por infección por COVID-19 confirmada por PCR (excluyendo a los pacientes involucrados en el estudio piloto mencionado anteriormente) aborda la reducción de la mortalidad en pacientes tratados con calcifediol⁷². Los pacientes de cinco hospitales de Andalucía (n = 537) hospitalizados por COVID-19 recibieron atención estándar para comorbilidades preexistentes y calcifediol o no, según el esquema de tratamiento del estudio piloto citado anteriormente. Los pacientes en un hospital tuvieron la opción de recibir calcifediol, mientras que esta opción no estaba disponible en los otros centros. La mortalidad hospitalaria durante los primeros 30 días fue del 17,5%. El OR de la muerte para los pacientes que recibieron calcifediol (tasa de mortalidad del 5%) fue de 0,22 (IC del 95%: 0,08 – 0,61), en comparación con los pacientes que no recibieron calcifediol (tasa de mortalidad del 20%; p = 0,0005). En el modelo de regresión logística multivariable,

hubo una diferencia significativa en la mortalidad en los pacientes que recibieron calcifediol, en comparación con los pacientes que no lo hicieron (OR = 0,16; IC 95% 0,03 – 0,80).

Secuencialmente, un estudio observacional de cohorte más amplio incluyó pacientes ingresados en salas de COVID-19 en el Hospital del Mar de Barcelona⁷³. El tratamiento con calcifediol redujo significativamente tanto la necesidad de ingreso en la UCI como la mortalidad. De 838 pacientes, 447 recibieron calcifediol, mientras que 391 no fueron tratados. Entre los tratados al ingreso con calcifediol, el 4,5% requirió ingreso en la UCI, en comparación con el 21% en el grupo no tratado. La regresión logística del tratamiento con calcifediol al ingreso en la UCI, ajustada por edad, sexo, niveles lineales basales de 25OHD3 y comorbilidades, mostró que los pacientes tratados tenían un riesgo reducido de requerir UCI (OR 0,13; IC del 95%: 0,07 – 0,23). Además, el 7% de los tratados con calcifediol murieron en comparación con el 15,9% de los no tratados. Los resultados ajustados mostraron un riesgo de mortalidad reducido con un OR 0,21 (IC 95% 0,10 – 0,43).

Por último, se ha publicado una revisión sistemática Cochrane sobre suplementación con vitamina D en COVI no mostró reducción significativa en mortalidad ni en otros resultados clínicos relevantes, lo que contribuyó a la inconsistencia global de los resultados. La revisión concluye que la evidencia disponible es de certeza muy baja para mortalidad y de certeza baja para la reducción de la necesidad de ventilación mecánica, siendo este último efecto impulsado fundamentalmente por el estudio con calcifediol.

Estos resultados se encuentran en consonancia con lo expuesto anteriormente. El término "vitamina D" es ambiguo y engloba a una serie de compuestos químicos muy diferentes entre sí⁽²⁷⁾, manteniendo la idea errónea de que los diversos compuestos pueden ser intercambiables para fines de suplementación o tratamiento⁽²⁸⁾. El calcifediol presenta frente al colecalciferol la ventaja de la rapidez de acción y que para pasar a calcitriol (la hormona activa del sistema) no precisa hidroxilación hepática (por la enzima microsomal CYP2R1) que se ve dificultada en el contexto de inflamación sistémica, como ocurre en la COVID-19, lo que puede explicar los diferentes resultados de los dos estudios que analizan pacientes graves, lastrando en cierto modo los resultados del calcifediol.

COVID-19 Y GLUCOCORTICOIDES, IMPACTO EN LOS TRATAMIENTOS CON CALCIFEDIOL

Al comienzo de la pandemia, el tratamiento con

glucocorticoides estaba formalmente contraindicado, o no se recomendaba⁷⁶. Por esta razón, los estudios descritos para el tratamiento de COVID con dosis altas de calcifediol y la mejor terapia disponible no utilizaron glucocorticoides, excepto muy raramente y después de una decisión clínica consensuada de los médicos responsables. Así, los resultados obtenidos no tuvieron el factor de confusión que producen los glucocorticoides al modular la inmunidad innata y adquirida.

En marzo de 2020, comenzó el ensayo RECOVERY, uno de los mayores para tratamientos COVID-19, que incluyó aproximadamente al 15% de todos los pacientes hospitalizados en el Reino Unido⁷⁷. El brazo de dexametasona incluyó a 2.104 pacientes que recibieron atención estándar y una dosis de dexametasona de 6 mg por día (equivalente a 150 mg de hidrocortisona), durante 10 días, y el brazo de control incluyó a 4.321 pacientes con atención estándar. El tratamiento con dexametasona en comparación con el grupo control redujo en un tercio la mortalidad a los 28 días en pacientes con necesidad de ventilación mecánica, y en una quinta parte en pacientes con oxígeno solo, pero no en pacientes que no requerían soporte ventilatorio. Los datos de este estudio también sugieren que la dexametasona puede aumentar la mortalidad en pacientes hospitalizados que no requirieron oxigenoterapia. En un análisis de subgrupos, los pacientes que recibieron glucocorticoides más de siete días después del inicio de los síntomas habían reducido la mortalidad a los 28 días (RR 0,69; IC 95%: 0,59 – 0,80), pero no se detectaron diferencias significativas en la mortalidad para el subgrupo de pacientes que recibieron glucocorticoides antes de siete días después del inicio del primer síntoma (RR 1,01; IC 95%: 0,87 – 1,17)⁷⁷. Curiosamente, en el ensayo RECOVERY, la mediana del número de días desde el inicio de los síntomas fue de nueve en el grupo de "oxígeno solamente" y de 13 días en el grupo de "ventilación mecánica invasiva".

Este ensayo modificó las pautas de práctica clínica en todo el mundo porque autorizó el uso de dexametasona en pacientes hospitalizados que requirieran oxígeno⁷⁸, convirtiéndose en parte del mejor tratamiento disponible. Sin embargo, el intervalo de tiempo apropiado para la administración de glucocorticoides es un tema de debate, y es probable que la respuesta al tratamiento también esté relacionada con la historia natural de la evolución clínica y biológica en cada paciente. Además, no está claro cuánto tiempo debe durar el tratamiento (que en el ensayo fue como máximo de hasta 10 días), dado que el tratamiento prolongado con glucocorticoides puede no ser seguro en términos de interferencia con la coagulación, las vías metabólicas, los síntomas de la enfermedad y la

persistencia del virus a largo plazo⁷⁹.

La diferencia, aparentemente sorprendente, en la respuesta durante el curso de la COVID-19 al tratamiento con glucocorticoides se justifica por sus acciones pleiotrópicas sobre la respuesta inmune^{81,82}. De hecho, los glucocorticoides pueden ser utilizados en etapas graves de la enfermedad para inducir una regulación a la baja de la respuesta inmune adquirida y proinflamatoria, claves para la aparición de SDRA y la necesidad de ventilación invasiva⁷.

Los glucocorticoides, sin embargo, también inhiben la producción de citoquinas antivirales (IFN I)^{82,83} y su vía de señalización, disminuyendo la expresión de genes estimulados por IFN. Por lo tanto, si los glucocorticoides se administran temprano en el curso de una infección viral (por ejemplo, dentro de la primera semana del inicio de los síntomas, cuando la respuesta innata está aumentando), es probable que interfirieran y reduzcan tanto la eficacia de la producción de IFN como la reducción de los genes estimulados por IFN^{81,82}, permitiendo la replicación y propagación viral, al potenciar la acción innata del virus. Es importante tener en cuenta que el mal uso de los glucocorticoides puede conducir a una enfermedad más grave, incluso en ausencia de factores de riesgo establecidos, como la obesidad^{78,79}. Los glucocorticoides, al menos in vitro, también regulan a la baja la expresión del ARNm basal de los genes peptídicos antimicrobianos CAMP (péptido antimicrobiano de catelicidina), DEFBI (β -defensina humana 1), LZY (lisozima) y SLPI (inhibidor secretor de la proteinasa leucocitaria 1) (143), mostrando una respuesta similar en modelos in vivo^{83,84} y, lo que es más importante, redujeron la expresión génica de la catelicidina humana mejorada con calcitriol. Esto es de particular importancia en situaciones de deficiencia grave de 25OHD3, porque se asocia con un curso más grave de la COVID-19^{84,85}. Además, regulan al alza múltiples componentes del sistema renina-angiotensina, regulando a la baja la ECA²⁸⁶.

En este sentido, nuestro grupo publicó un estudio para evaluar en la práctica clínica cómo el tratamiento con calcifediol, combinado o no con glucocorticoides, podía influir en la necesidad de ingreso en UCI, la mortalidad hospitalaria y el pronóstico global resume de forma gráfica estos resultados.

Cuando se combinan calcifediol y glucocorticoides, el orden de administración de ambos fármacos también es importante. De los 510 pacientes que recibieron calcifediol y glucocorticoides, la peor opción fue dar calcifediol antes [OR de ingreso en UCI 7,49; IC 95%: 2,63 – 27,7; (p < 0,001)]. Comenzar ambos tratamientos de manera

simultánea también aumentó el riesgo respecto a solo calcifediol [OR de ingreso en UCI 2,74; IC 95%: 1,07 – 9,51; (p < 0,05)]. La opción menos perjudicial fue dar calcifediol después de iniciar los glucocorticoides [OR de ingreso en UCI 1,77; IC 95%: 0,56 – 6,93]]. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de muertes según el tratamiento (probablemente debido al número reducido de fallecimientos: 25 en total). Con las limitaciones propias de un estudio observacional, el calcifediol se asoció con: menor necesidad de ingreso en UCI, mejor pronóstico clínico y tendencia a menor mortalidad (no significativa por baja N). Los corticosteroides no mostraron beneficios en pacientes moderados o leves, y su uso temprano podría ser contraproducente.

A fin de profundizar en el conocimiento de cómo se comportan ambos tratamientos en la vida real, se planteó un nuevo estudio mediante el análisis de clases latentes⁸⁸, que identifica perfiles fenotípicos homogéneos, pero sin asumir grupos a priori.

Al igual que en el anterior⁸⁶, el grupo de pacientes tratados exclusivamente con calcifediol tuvo los mejores resultados terapéuticos globales: OR de mal pronóstico frente a glucocorticoides, 15,2 [IC: 3,73–142, (p = 0,001)]; OR de mal pronóstico frente a no tratamiento, 7,38 [IC: 2,63–30,2, (p < 0,001)]. Estos efectos fueron muy superiores a los del tratamiento basado únicamente en glucocorticoides. En concreto, para la clase que tenía mayor proporción de pacientes tratados exclusivamente con calcifediol, solo un 6,56% tuvieron mal pronóstico. El tratamiento con glucocorticoides solos no ofreció el mismo beneficio. Estos pacientes mostraron peor pronóstico y mayor probabilidad de ingreso en UCI. Además, pueden atenuar el beneficio del calcifediol, especialmente cuando se inician previos al calcifediol.

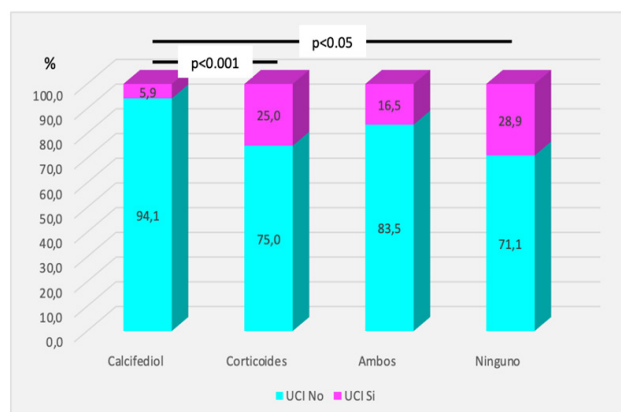


Figura 4: Necesidad de ingreso o no en UCI para cada grupo de tratamiento. Resultados expresados en porcentaje. Modificado Entrenas Castillo y cols.⁸⁷.

CONCLUSIONES

La infección por SARS-CoV2 presenta particularidades que complican especialmente el tratamiento de la COVID-19. La enfermedad grave se caracteriza por una respuesta desequilibrada del huésped al SARS-CoV-2, que, tras la replicación viral intracelular, induce una reducción en las defensas antivirales innatas, lo que conduce a la producción exuberante de citocinas/quimiocinas proinflamatorias, con un reclutamiento inadecuado de poblaciones celulares inflamatorias, principalmente monocitos y macrófagos, y disminución de la expresión superficial de ACE2, perdiendo así un mecanismo protector pulmonar, lo que provoca un aumento de la inflamación, edema y SDRA más grave, así como un aumento de la afectación cardiovascular y multiorgánica, aumentando el riesgo de tromboembolismo. La intensidad de estas respuestas determinará los resultados clínicos en la COVID-19.

Desde una perspectiva mecanicista, existen buenas razones para postular que la estimulación de la vía de señalización VDR puede tener múltiples acciones funcionales en la COVID-19: (1) en la fase viral temprana, mediante mecanismos efectores antivirales innatos, incluyendo la inducción de péptidos antimicrobianos como la catelicida, la defensina y la autofagia; (2) en la fase hiperinflamatoria avanzada de la COVID-19, puede generar efectos beneficiosos al disminuir la tormenta de citocinas/quimiocinas, produciendo un cambio de un fenotipo Th1 y Th17 hacia respuestas inmunitarias adaptativas con un fenotipo Th2 amplificado; la regulación del sistema renina-angiotensina-bradicinina (RAAS); modulando la actividad de los neutrófilos y manteniendo la integridad de la barrera epitelial pulmonar; estimulando la reparación epitelial y disminuyendo directa e indirectamente la mayor coagulabilidad y tendencia protrombótica asociadas con la COVID-19 grave y sus complicaciones, incluida la fibrosis multiorgánica, y, probablemente, minimizando el síndrome post-COVID-19.

El calcifediol aporta ventajas farmacocinéticas que le otorgan cierta superioridad para su uso en la COVID-19. Es muy hidrofílico y, por tanto, tras la ingestión, se absorbe a través del sistema portal venoso y no requiere hidroxilación en la posición 25, aumentando inmediatamente las concentraciones circulantes de 25(OH)D3; está disponible en cuestión de horas, y de manera estable, para servir de sustrato para la síntesis de calcitriol en células pulmonares broncoalveolares, células inmunitarias u otros posibles tejidos objetivo en la COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Boban M. Novel coronavirus disease (COVID-19) update on epidemiology, pathogenicity, clinical course and treatments. *Int J Clin Pract.* 2021;75:1-7. DOI: 10.1111/ijcp.13868

2. Barfar E, Raei B, Daneshi S et al. The burden of COVID-19 based on disability-adjusted life years: a systematic review of available evidence. *Front Public Heal.* 2025;13. DOI: 10.3389/fpubh.2025.1401726
3. Thorne LG, Bouhaddou M, Reuschl AK et al. Evolution of enhanced innate immune evasion by SARS-CoV-2. *Nature.* 2022;602:487-95. DOI: 10.1038/s41586-021-04352-y
4. Wagner CE, Saad-Roy CM, Morris SE et al. Vaccine nationalism and the dynamics and control of SARS-CoV-2. *Science.* 2021;373. DOI: 10.1126/science.abj7364
5. Cele S, Jackson L, Khoury DS et al. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature.* 2022;602:654-6. DOI: 10.1038/s41586-021-04387-1
6. Loucera C, Esteban-Medina M, Rian K et al. Drug repurposing for COVID-19 using machine learning and mechanistic models of signal transduction circuits related to SARS-CoV-2 infection. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5. DOI: 10.1038/s41392-020-00417-y
7. Quesada-Gomez JM, Entrenas Castillo M, Bouillon R. Vitamin D Receptor stimulation to reduce Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in patients with Coronavirus SARS-CoV-2 infections. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;105719. DOI: 10.1016/j.jsmb.2020.105719
8. Bouillon R, Quesada-Gomez JM. Vitamin D Endocrine System and COVID-19. *JBM Plus.* 2021;5:1-13. DOI: 10.1002/jbm4.10576
9. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020;12. DOI: 10.3390/nu12040988
10. To KKW, Sridhar S, Chiu KHY et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10:507-35. DOI: 10.1080/22221751.2021.1898291
11. Mehta OP, Bhandari P, Raut A et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. *Front public Heal.* 2021;8. DOI: 10.3389/fpubh.2020.582932
12. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:766-73. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620
13. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
14. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020;181:1036-1045.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026
15. Lowery SA, Sariol A, Perlman S. Innate immune and inflammatory responses to SARS-CoV-2: Implications for COVID-19. *Cell Host Microbe.* 2021;29:1052-62. DOI: 10.1016/j.chom.2021.05.004
16. Murgolo N, Therien AG, Howell B et al. SARS-CoV-2 tropism, entry, replication, and propagation: Considerations for drug discovery and development. *PLoS Pathog.* 2021;17. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009225
17. tenOever BR. The Evolution of Antiviral Defense Systems. *Cell Host Microbe.* 2016;19:142-9. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.006
18. Onofrio L, Caraglia M, Facchini G et al. Toll-like receptors and COVID-19: a two-faced story with an exciting ending. *Futur Sci OA.* 2020;6. DOI: 10.2144/fsoa-2020-0091
19. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006;124:783-801. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015
20. García-Sastre A. Ten Strategies of Interferon Evasion by Viruses. *Cell Host Microbe.* 2017;22:176-84. DOI: 10.1016/j.chom.2017.07.012
21. Chu H, Chan JFW, Wang Y et al. Comparative Replication and

- Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1400-9. DOI: 10.1093/cid/ciaa410
22. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet (London, England)*. 2021;398:622-37. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6
 23. Wang J, Yang X, Li Y, Huang J et al. Specific cytokines in the inflammatory cytokine storm of patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome and extrapulmonary multiple-organ dysfunction. *Virology*. 2021;18. DOI: 10.1186/s12985-021-01588-y
 24. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39:529-39. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x
 25. Englert JA, Bobba C, Baron RM. Integrating molecular pathogenesis and clinical translation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *JCI insight*. 2019;4. DOI: 10.1172/jci.insight.124061
 26. Wilson JG, Simpson LJ, Ferreira AM et al. Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis. *JCI insight*. 2020;5. DOI: 10.1172/jci.insight.140289
 27. Maestro MA, Molnár F, Carlberg C. Vitamin D and its synthetic analogs. *J Med Chem*. 2019;62:6854-75. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00208
 28. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74:1493-7. DOI: 10.1038/s41430-020-0697-1
 29. Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88. DOI: 10.1093/ajcn/88.2.491S
 30. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D Bioavailability: State of the Art. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55:1193-205. DOI: 10.1080/10408398.2012.688897
 31. Bouillon R, Bikle D. Vitamin D Metabolism Revised: Fall of Dogmas. *J Bone Miner Res*. 2019;34:1985-92. DOI: 10.1002/jbmr.3884
 32. Jones G, Kaufmann M. Diagnostic Aspects of Vitamin D: Clinical Utility of Vitamin D Metabolite Profiling. *JBMR plus*. 2021;5. DOI: 10.1002/jbm4.10581
 33. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
 34. Bouillon R, Marocci C, Carmeliet G et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. vol. 40. 2019. DOI: 10.1210/er.2018-00126
 35. L Bishop E, Ismailova A, Dimeloe S et al. Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. *JBMR plus*. 2020;5. DOI: 10.1002/jbm4.10405
 36. Bouillon R. Vitamin D and cardiovascular disorders. *Osteoporos Int*. 2019;30:2167-81. DOI: 10.1007/s00198-019-05098-0
 37. Sengupta T, Majumder R, Majumder S. Role of vitamin D in treating COVID-19-associated coagulopathy: problems and perspectives. *Mol Cell Biochem*. 2021;476:2421-7. DOI: 10.1007/s11010-021-04093-6
 38. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:4240-70. DOI: 10.3390/nu7064240
 39. Bouillon R, Marocci C, Carmeliet G et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. vol. 40. 2019. DOI: 10.1210/er.2018-00126
 40. Solanki SS, Singh P, Kashyap P et al. Promising role of defensins peptides as therapeutics to combat against viral infection. *Microb Pathog*. 2021;155. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104930
 41. Yuk JM, Shin DM, Lee HM et al. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe*. 2009;6:231-43. DOI: 10.1016/j.chom.2009.08.004
 42. Hartmann B, Riedel R, Jör K et al. Vitamin D receptor activation improves allergen-triggered eczema in mice. *J Invest Dermatol*. 2012;132:330-6. DOI: 10.1038/jid.2011.296
 43. Chen H, Lu R, Zhang Y guo et al. Vitamin D Receptor Deletion Leads to the Destruction of Tight and Adherens Junctions in Lungs. *Tissue Barriers*. 2018;6:1-13. DOI: 10.1080/21688370.2018.1540904
 44. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81. DOI: 10.1056/NEJMra070553
 45. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:18-28. DOI: 10.1093/ajcn/84.1.18
 46. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020;181:1036-1045.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026
 47. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD et al. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7:3011-21. DOI: 10.3390/nu7043011
 48. Kleijwegt FS, Laban S, Duinkerken G et al. Critical role for TNF in the induction of human antigen-specific regulatory T cells by tolerogenic dendritic cells. *J Immunol*. 2010;185:1412-8. DOI: 10.4049/jimmunol.1000560
 49. Unger WWJ, Laban S, Kleijwegt FS et al. Induction of Treg by monocyte-derived DC modulated by vitamin D3 or dexamethasone: differential role for PD-L1. *Eur J Immunol*. 2009;39:3147-59. DOI: 10.1002/eji.200839103
 50. Lemire JM, Adams JS, Sakai R et al. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest*. 1984;74:657-61. DOI: 10.1172/JCI111465
 51. Geldmeyer-Hilt K, Heine G, Hartmann B et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 impairs NF- κ B activation in human naïve B cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;407:699-702. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.03.078
 52. Heine G, Niesner U, Chang HD et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. *Eur J Immunol*. 2008;38:2210-8. DOI: 10.1002/eji.200838216
 53. Martucci G, McNally D, Parekh D et al. Trying to identify who may benefit most from future vitamin D intervention trials: A post hoc analysis from the VITDAL-ICU study excluding the early deaths. *Crit Care*. 2019;23:200. DOI: 10.1186/s13054-019-2472-z
 54. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis. *Biomolecules*. 2019;9. DOI: 10.3390/biom9110649
 55. Wu WX, He DR. Low Vitamin D Levels Are Associated With the Development of Deep Venous Thromboembolic Events in Patients With Ischemic Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24:695-755. DOI: 10.1177/1076029618786574
 56. Wang J, Chen L, Chen B et al. Chronic Activation of the renin-angiotensin system induces lung fibrosis. *Sci Rep*. 2015;5. DOI: 10.1038/srep15561
 57. Shi Y, Liu T, Yao L et al. Chronic Vitamin D deficiency induces lung fibrosis through activation of the renin-angiotensin system. *Sci Rep*. 2017;7. DOI: 10.1038/s41598-017-03474-6
 58. Mirković K, De Borst MH. Beyond the RAAS: dissecting the antifibrotic effects of vitamin D analogues. *Lab Invest*. 2012;92:1666-9. DOI: 10.1038/labinvest.2012.150
 59. Jiang F, Yang Y, Xue L et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 Attenuates TGF- β -Induced Pro-Fibrotic Effects in Human Lung Epithelial Cells through Inhibition of Epithelial-Mesenchymal Transition.

- Nutrients. 2017;9:1-13. DOI: 10.3390/nu9090980
60. Tzilas V, Bouros E, Barbayianni I et al. Vitamin D prevents experimental lung fibrosis and predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;55:17-24. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.01.003
 61. Liu N, Sun J, Wang X et al. 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. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.077
 62. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62:1308-16. DOI: 10.1080/10408398.2020.1841090
 63. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M et al. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIDVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2021;119. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154753
 64. Chiodini I, Gatti D, Soranna D et al. Vitamin D Status and SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Clinical Outcomes. *Front public Heal.* 2021;9. DOI: 10.3389/fpubh.2021.736665
 65. Borsche L, Glauner B, Mendel J von. COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13. DOI: 10.3390/nu13103596
 66. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Calcifediol Cornerstone of the Vitamin D Endocrine System. *Nutrients.* 2023;15:4-7. DOI: 10.3390/nu15102290
 67. Pérez-Castrillón JL, Dueñas-Laita A, Brandi ML et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2021;36:1967-78. DOI: 10.1002/jbmr.4387
 68. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int.* 2018;29:1697-711. DOI: 10.1007/s00198-018-4520-y
 69. Oristrell J, Oliva JC, Subirana I et al. Association of Calcitriol Supplementation with Reduced COVID-19 Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study. *Biomedicines.* 2021;9. DOI: 10.3390/biomedicines9050509
 70. Loucera C, Peña-Chilet M, Esteban-Medina M et al. Real world evidence of calcifediol or vitamin D prescription and mortality rate of COVID-19 in a retrospective cohort of hospitalized Andalusian patients. *Sci Rep.* 2021;11. DOI: 10.1038/s41598-021-02701-5
 71. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;203. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751
 72. Alcalá-Díaz JF, Limia-Pérez L, Gómez-Huelgas R et al. Calcifediol treatment and hospital mortality due to covid-19: A cohort study. *Nutrients.* 2021;13:1-13. DOI: 10.3390/nu13061760
 73. Nogues X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M et al. Calcifediol treatment and COVID-19-Related outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:E4017-27. DOI: 10.1210/clinem/dgab405
 74. Stroehlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021. DOI: 10.1002/14651858.CD015043
 75. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325:1053-60. DOI: 10.1001/jama.2020.26848
 76. Dagens A, Sigfrid L, Cai E et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. *BMJ.* 2020;369. DOI: 10.1136/bmj.m1936
 77. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
 78. Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* 2021;374:n1703. DOI: 10.1136/bmj.n1703
 79. Sarzani R, Spannella F, Giuletta F et al. Possible harm from glucocorticoid drugs misuse in the early phase of SARS-CoV-2 infection: a narrative review of the evidence. *Intern Emerg Med.* 2022;17:329-38. DOI: 10.1007/s11739-021-02860-3
 80. Bahl A, Johnson S, Chen NW. Timing of corticosteroids impacts mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Intern Emerg Med.* 2021;16:1593-603. DOI: 10.1007/s11739-021-02655-6
 81. Sahu AK, Mathew R, Bhat R et al. Steroids use in non-oxygen requiring COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2021;114:455-63. DOI: 10.1093/qjmed/hcab212
 82. Shimba A, Ikuta K. Control of immunity by glucocorticoids in health and disease. *Semin Immunopathol.* 2020;42:669-80. DOI: 10.1007/s00281-020-00827-8
 83. Marcellini A, Swieboda D, Guedán A et al. Glucocorticoids impair type I IFN signalling and enhance rhinovirus replication. *Eur J Pharmacol.* 2021;893. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173839
 84. Singanayagam A, Glanville N, Cuthbertson L et al. Inhaled corticosteroid suppression of cathelicidin drives dysbiosis and bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Transl Med.* 2019;11. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav3879
 85. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One.* 2020;15:e0239799. DOI: 10.1371/journal.pone.0239799
 86. Young MJ, Clyne CD, Chapman KE. Endocrine aspects of ACE2 regulation: RAAS, steroid hormones and SARS-CoV-2. *J Endocrinol.* 2020;247:R45-62. DOI: 10.1530/JOE-20-0260
 87. Entrenas-Castillo M, Entrenas-Costa LM, Pata MP et al. Calcifediol or Corticosteroids in the Treatment of COVID-19: An Observational Study. *Nutrients.* 2024;16:1-13. DOI: 10.3390/nu16121910
 88. Entrenas-Castillo M, Entrenas-Costa LM, Pata MP et al. Latent Class Analysis Reveals, in patient profiles, COVID-19-related better prognosis by calcifediol treatment than glucocorticoids. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2024;245:106609. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2024.106609
 89. Visser MPJ, Dofferhoff ASM, van den Ouweland JMW et al. Effects of Vitamin D and K on Interleukin-6 in COVID-19. *Front Nutr.* 2022;8. DOI: 10.3389/fnut.2021.761191
 90. Wen W, Chen C, Tang J et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 a meta-analysis. *Ann Med.* 2022;54:516-23. DOI: 10.1080/07853890.2022.2034936
 91. Vitiello A, Ferrara F, Auti AM et al. Advances in the Omicron variant development. *J Intern Med.* 2022;292:81-90. DOI: 10.1111/joim.13478
 92. Quesada-Gomez JM, Lopez-Miranda J, Entrenas-Castillo M et al. Vitamin D Endocrine System and COVID-19: Treatment with Calcifediol. *Nutrients.* 2022;14. DOI: 10.3390/nu14132716

Conflictos de intereses

Los autores declaran no haber recibido por el presente trabajo ninguna subvención ni apoyo económico.