



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DEFICIENCIA DE LA VITAMINA D EN LA ENFERMEDAD POR
CORONAVIRUS (COVID-19).**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA DE ALIMENTOS**

PRESENTA

Joselyn Rojas Guadarrama

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Pedraza Chaverri



Ciudad Universitaria, Ciudad de México. 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer en estas líneas, la ayuda de muchas personas que han estado en el proceso de mis años en la licenciatura.

En primer lugar agradecer a mi papá y a mi mamá que con su esfuerzo, dedicación y paciencia me ayudaron a culminar mi carrera universitaria. No tengo palabras para agradecerles las incontables veces que me brindaron su apoyo en todas las decisiones que he tomado a lo largo de mi vida, unas buenas, otras malas, otras locas. Gracias por darme la libertad de desenvolverme como ser humano.

A mis hermanos por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento llenarme de alegría día tras día, gracias.

A mi tutor por sus virtudes, su paciencia y constancia este trabajo no lo hubiese logrado tan fácil. Sus consejos fueron siempre útiles. Usted formó parte importante de esta historia con sus aportes profesionales que lo caracterizan.

A mis amigos. No puedo dejar de recordar lo que compartí dentro y fuera de las aulas. Aquellos amigos que se convirtieron en amigos de vida, agradezco mucho su apoyo y constancia, al estar en las horas más difíciles, por compartir horas de estudio. Gracias por estar siempre allí.

Contenido

Índice de figuras y tablas.....	4
Lista de abreviaturas.....	5
Resumen.....	6
1. Generalidades de la vitamina D.....	8
2. Fuentes de vitamina D.....	9
2.1 Síntesis cutánea.....	9
2.2 Alimentos naturales.....	10
2.3 Alimentos adicionados con vitamina D	11
2.4 Suplementos farmacológicos.....	11
3. Metabolismo de la vitamina D.....	11
4. Funciones de la vitamina D.....	13
4.1 Vitamina D y regulación génica.....	13
4.2 Mejoramiento en la inmunidad celular.....	14
4.3 Efectos antioxidantes.....	15
4.4 Efectos antiinflamatorios.....	15
4.5 Vitamina D e infecciones del tracto respiratorio.....	18
5. Deficiencia de vitamina D.....	19
5.1 Nivel óptimo de vitamina D.....	19
5.2 Factores de riesgo en la deficiencia de vitamina D.....	20
5.3 Deficiencia de vitamina D en diferentes enfermedades.....	22
5.4 Suplementación de vitamina D.....	24
6. Generalidades de la COVID-19.....	25
6.1 Descripción general del virus SARS-CoV-2.....	26
6.2 Mecanismo del receptor del virus del SARS-CoV-2.....	27
6.3 Mortalidad y manifestaciones clínicas.....	28
6.4 Respuesta inmunitaria.....	29
6.5 Propagación.....	30
7. Vitamina D y COVID-19.....	30
7.1 La deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo y la gravedad de COVID-19.	31
7.2 La vitamina D impide la entrada de COVID-19.....	34
7.3 La vitamina D reduce la producción de citocinas inflamatorias.....	35
7.4 Vitamina D y tratamiento de COVID-19.....	36
8 Conclusiones.....	39
9. Perspectivas.....	39
10. Bibliografía.....	41

Índice de figuras y tablas.

Figuras.

Figura 1. Estructura química de las diferentes formas de vitamina D.....	9
Figura 2. Síntesis de vitamina D.....	12
Figura 3. Efecto de la vitamina D en diferentes células del sistema inmune sobre los marcadores de inflamación.....	17
Figura 4. Resumen de las causas de la deficiencia de vitamina D y las enfermedades y trastornos asociados con la deficiencia de vitamina D.....	23
Figura 5. La página web del Centro de recursos sobre el coronavirus de Johns Hopkins.....	26
Figura 6. Correlación entre los niveles de vitamina D y el número de casos y muertes de COVID-19/1M de población en 20 países europeos.....	32
Figura 7. Distribución mundial de la deficiencia de vitamina D.....	33

Tablas.

Tabla 1. Sinónimos de las diferentes formas de la vitamina D.....	8
Tabla 2. Cantidad de vitamina D en diferentes alimentos.....	10
Tabla 3. Efecto de la suplementación de vitamina D sobre marcadores inflamatorios y antiinflamatorios en diferentes enfermedades.....	17
Tabla 4. Concentración óptima de vitamina D en sistemas convencionales.....	20
Tabla 5. Ingesta diaria sugerida para la Vitamina D.....	24
Tabla 6. Efecto de la suplementación de vitamina D en diferentes enfermedades.....	25
Tabla 7. Marcadores inflamatorios en relación con la vitamina D.....	35
Tabla 8. Resumen de los hallazgos con Suplementación de vitamina D en pacientes con COVID-19.....	36

Lista de abreviaturas.

Abreviatura	Definición
25(OH)D ₃	25-hidroxivitamina D
1,25(OH) ₂ D ₃	1 α ,25-dihidroxivitamina D ₃
AMP	Péptido antimicrobiano
Ang II	Angiotensina II
And-(1-7)	Angiotensina 1-7
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019
CYP2R1	25-hidroxilasa
CYP27B1	1 α -hidroxilasa
CYP24A1	24-hidroxilasa
DC	Células dendríticas
ECA-2	Enzima convertidora de angiotensina-2
ERC	Enfermedad renal crónica
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
hCAP	Péptido antimicrobiano catelicidina
HE	Hemaglutina-esterasa
IDS	Ingesta diaria sugerida
IL	Interleucina
IFN- γ	Interferón gamma
IRA	Infecciones respiratorias agudas
MERS	Síndrome respiratorio de Oriente Medio
NK- κ B	Factor nuclear- κ B
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Proteína C reactiva
PTH	Hormona paratiroidea
RNS	Especies reactivas de nitrógeno
ROS	Especies reactivas de oxígeno
PRR	Receptores de reconocimiento de patrones
RXR	Receptor de retinoides X
SARS	Síndrome respiratorio agudo severo
SARS-CoV-2	Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
T _H 1	Célula T auxiliar 1
T _H 2	Célula T ayudante 2
T _H 17	Célula T auxiliar 17
TMPRSS2	Serina proteasa 2 transmembrana del huésped
TLR	Receptor de peaje
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
Treg	Célula T reguladoras
UI	Unidades internacionales
VDBP	Proteína de unión a vitamina D
VDR	Receptor nuclear de vitamina D
VDRE	Elementos de respuesta a la vitamina D

Resumen

El presente trabajo es una investigación bibliográfica para establecer si la deficiencia de vitamina D está asociada a un mayor riesgo de padecer enfermedades respiratorias y si la suplementación de vitamina D podría disminuir las complicaciones de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando bases de datos de Pubmed, Google scholar, Sciencedirect con las siguientes palabras clave “vitamina D y Covid-19” , “vitamina D y coronavirus”, “deficiencia de vitamina D”, “vitamina D” y “sistema inmune”, “metabolismo de la Vitamina D”, “vitamina D y estrés oxidante” “sistema inmunológico”, “inflamación”, así como la participación de datos clínicos recientes sobre el papel de la vitamina D en diferentes enfermedades incluida la enfermedad COVID-19.

La vitamina D es una vitamina liposoluble que se puede sintetizar en la piel, cuya forma activa es la $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D_3 [$1,25(OH)_2D_3$] que es una hormona esteroide producida de forma endógena a partir del 7-deshidrocolesterol con el efecto de la radiación ultravioleta en la piel y dos hidroxilaciones o bien, se puede hallar disponible en fuentes alimenticias exógenas (p. ej. aceite de pescado, mantequilla, crema y la yema de huevo) o suplementos dietéticos alimenticios. La vitamina D tiene funciones importantes a nivel celular ya que regula su proliferación, favorece su diferenciación y modula la apoptosis, así como también reduce el estrés oxidante y la inflamación crónica. Una deficiencia en la vitamina D afecta las funciones inmunitarias y, además, está relacionada con diversas enfermedades agudas y crónicas como preeclampsia, caries dental infantil, periodontitis, trastornos autoinmunes, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares, diversos tipos de cáncer, diabetes tipo 1 y 2 y trastornos neurológicos.

Desde el año 2020, una nueva infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha representado una grave amenaza a la salud y a la economía a nivel mundial debido a la falta de vacunas y tratamientos específicos. El papel de la vitamina D en la respuesta a la infección por SARS-CoV-2 es muy relevante porque se ha encontrado que la población con deficiencia de vitamina D tiene un mayor riesgo de agravarse por la enfermedad producida por SARS-CoV-2. De esta manera, la vitamina D podría ser de ayuda en el tratamiento y prevención de la enfermedad COVID-19. Las hipótesis que se han generado indican

que la vitamina D podría reducir el riesgo de infección por SARS-CoV-2 al inducir la producción de catelicidina y defensinas, que reducen la supervivencia y replicación de los virus en el epitelio respiratorio, lo que hace que la infección por el virus y el desarrollo de los síntomas de COVID-19 sean menos agresivos. La segunda hipótesis menciona que la vitamina D podría ayudar a reducir la respuesta inflamatoria a la infección por SARS-CoV-2 a través de la reducción de la generación de citocinas inflamatorias tales como interleucina (IL)-6, IL-8, IL-12 e IL-17. La vitamina D también disminuye la generación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y del factor nuclear- κ B (NF κ B). Además, la 1,25(OH) $_2$ D $_3$, inhibe directamente al interferón gamma (IFN- γ) y a la IL-2.

Esto ha conducido a estudios que confirman que la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de contagio y atenúa la gravedad de la enfermedad COVID-19.

1. Generalidades de la vitamina D.

La vitamina D es una vitamina liposoluble que se puede sintetizar en la piel. La forma activa de la vitamina D, la $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D_3 [$1,25(OH)_2D_3$] (Figura 1) es una hormona esteroide que tiene funciones importantes a nivel celular ya que regula su proliferación, favorece su diferenciación y modula la apoptosis (Gilaberte, 2019). La deficiencia de la vitamina D está relacionada con diversas enfermedades como preeclampsia, caries dental infantil, periodontitis, trastornos autoinmunes, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 1 y 2, diversos tipos de cáncer y trastornos neurológicos (Ali, 2020; Gilaberte, 2019; Holick, 2017). En pacientes con asma, se encontró que aquellos con una mayor deficiencia de 25-hidroxitamina D [$25(OH)D_3$] presentaban asma incontrolada así como disminución en la función pulmonar (Beyhan-Sagmen *et al.*, 2017).

Otra forma de adquirir vitamina D es a través de la dieta derivada de fuentes vegetales (ergocalciferol) y fuentes animales (colecalfiferol) como el aceite de pescado y alimentos enriquecidos, y en pequeñas cantidades en la mantequilla, la crema y la yema de huevo (Tabla 1) (Bouillon, 2016).

La forma inactiva $25(OH)D_3$ (Figura 1) es el metabolito de vitamina D metabólicamente más estable y abundante, sus niveles séricos sirven como biomarcadores del estado de la vitamina D en los individuos. La forma biológicamente activa de la vitamina D, la $1,25(OH)_2D_3$, se une al receptor nuclear de vitamina D (VDR), una proteína de unión al ADN que interactúa directamente con secuencias reguladoras cerca de los genes blanco y que recluta complejos activos de cromatina que participan genética y epigenéticamente en la modificación de la regulación transcripcional (Grant *et al.*, 2020; Maestro *et al.*, 2019).

Tabla 1. Sinónimos de las diferentes formas de la vitamina D.

Nombre	Sinónimos
Vitamina D2	Ergocalciferol
Vitamina D3	Colecalciferol
25-hidroxitamina D	$25(OH)D_3$, Calcidiol, Calcifediol
$1\alpha, 25$ -dihidroxitamina D	$1,25(OH)_2D_3$, Calcitriol

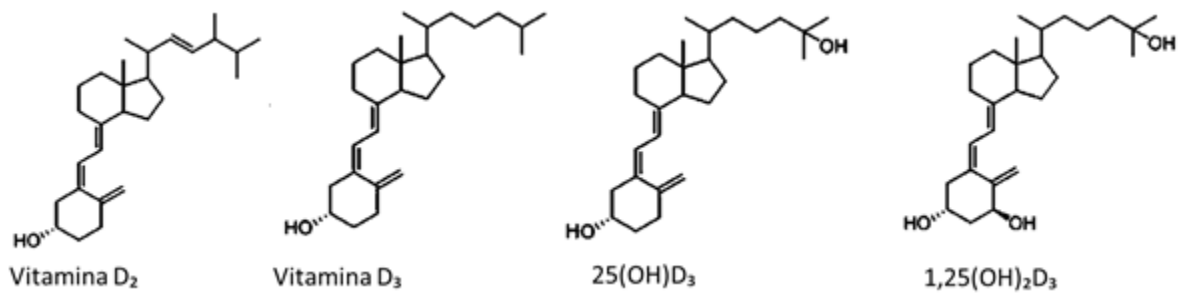


Figura 1. Estructura química de las diferentes formas de la vitamina D; 25-hidroxivitamina D₃ [25(OH)D₃] y 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃]. Esquema realizado por el autor.

El papel central de la 1,25(OH)₂D₃ es regular la homeostasis del calcio y fósforo a través de acciones en el intestino, riñón y hueso (Pike y Christakos, 2017). Sin vitamina D, sólo se absorbe del 10 al 15% del calcio en la dieta y aproximadamente el 60% del fósforo. La interacción de la 1,25(OH)₂D₃ con el VDR aumenta la eficiencia de la absorción intestinal de calcio del 30 al 40% y la absorción de fósforo a, aproximadamente, el 80% (Holick, 2017). Cuando los niveles de calcio sérico disminuyen, se estimula la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) y se activa la síntesis de 1,25(OH)₂D₃. Tanto la PTH como la 1,25(OH)₂D₃ estimulan la reabsorción renal de calcio y su resorción ósea (Gil *et al.*, 2018).

2. Fuentes de vitamina D

Desde un punto de vista teórico, conociendo la fisiopatología de la vitamina D, se pueden considerar como fuentes principales de la vitamina D: la síntesis cutánea, los alimentos naturales, los alimentos funcionales y los suplementos farmacológicos (Zanuy y Carranza, 2007).

2.1 Síntesis cutánea

La síntesis cutánea inducida por la luz solar es la mayor fuente de vitamina D. Para la mayoría de la población, el 80% de los depósitos corporales dependen de la síntesis cutánea por la exposición solar. Un adulto de raza blanca expuesto a la luz solar o a una lámpara de luz ultravioleta produce 1 ng de colecalciferol/cm² de piel. Aunque el contenido de 7-deshidrocolesterol disminuye con la edad, los ancianos expuestos a la luz solar son capaces de satisfacer sus necesidades de vitamina D (Fathi *et al.*, 2019).

2.2 Alimentos naturales

La mayoría de los productos dietéticos son fuentes pobres de vitamina D. Las fuentes naturales de vitamina D incluyen pescados grasos como salmón, caballa, sardinas, atún, hilsa y bacalao, aceite de hígado de bacalao, hígado y vísceras. En países como EE. UU., muchos productos alimenticios como la leche y los jugos están fortificados con vitamina D.

La grasa del pescado marino representa la fuente más rica de colecalciferol, siendo el salmón la fuente principal por ser el más frecuentemente consumido. Los huevos, la mantequilla, el hígado y otras vísceras son también alimentos que contienen vitamina D, pero su consumo es escaso por su alto contenido en colesterol. La cantidad de vitamina D en los alimentos es estable y no se destruye por el calor, ni por los procesos tecnológicos. En la Tabla 2 se presenta el contenido de colecalciferol de diversos alimentos. Los valores señalados son orientativos, ya que el contenido de vitamina D en cada alimento puede variar según la estación del año y las condiciones climatológicas (Zanuy y Carranza, 2007).

Tabla 2. Cantidad de vitamina D en diferentes alimentos.

Alimento	Vitamina D en µg/100g	Vitamina D en UI/100g
Leche entera	0.1	4
Helado	0.1	4
Nata	0.28	11.2
Queso fresco	0	0
Yogurt	0.04	1.6
Cerdo, cordero y ternera	Trazas	-
Conejo y pollo	Trazas	-
Atún	25	1000
Salmón	7	280
Sardina	7.9	316
Huevo	1.75	70
Cereales	0	0
Legumbres	0	0
Repostería	2.8	112
Frutas	0	0
Verduras	0	0
Margarina	7.94	317.6
Mayonesa	0.33	13.2

Tomado de Holick *et al.*, 1989.

2.3 Alimentos adicionados con vitamina D

De acuerdo con la NOM-086-SSA1-1994, que se encarga de regular los alimentos modificados en su composición. Donde define como alimentos adicionados a la adición de uno o más nutrientes esenciales a un alimento, tanto si está como si no está contenido normalmente en el alimento, con el fin de reducir el riesgo de ingestas insuficientes, prevenir o corregir una deficiencia demostrada o una posible deficiencia de uno o más nutrientes en la población o en grupos específicos de la población.

La industria alimentaria utiliza tanto al ergocalciferol como al colecalciferol para adicionar a los alimentos, aunque el uso de este último es más frecuente. Así, en el mercado se pueden encontrar alimentos adicionados con vitamina D como jugos, leche, otros lácteos como la mantequilla, la margarina y los cereales del desayuno (Zanuy y Carranza, 2007; Kaufer-Horwitz y Pérez-Lizaur 2015).

2.4 Suplementos farmacológicos

Existen varias formas de vitamina D comercializadas por la industria farmacéutica: vitamina natural en forma de colecalciferol, derivados hidroxilados en posición 1 α (calcitriol) y derivados en posición 25 (calcifediol). Se presentan como suplementos de vitamina D sola o en asociación con calcio o con otras vitaminas y minerales (Zanuy y Carranza, 2007).

3. Metabolismo de la vitamina D.

Hay dos formas diferentes de adquirir vitamina D, de la dieta y a partir de la exposición a la luz solar (Fathi *et al.*, 2019). Gran parte de la vitamina D que circula en el suero comienza como colesterol, que se convierte en 7-deshidrocolesterol por la enzima 7-deshidrocolesterol reductasa (Teijón *et al.*, 2017). Posteriormente, la síntesis de la vitamina D continua en el tejido de la piel, donde el 7-deshidrocolesterol se convierte en previtamina D₃, la que rápidamente se isomeriza y se transforma en vitamina D₃ (colecalciferol), en un proceso dependiente de calor por radiación ultravioleta. Tanto el colecalciferol como el ergocalciferol son formas inactivas; para la formación de la vitamina D activa se requieren dos pasos de hidroxilación. Para ello, el colecalciferol

y el ergocalciferol se unen a la proteína de unión a vitamina D (VDBP) en circulación y son llevados al hígado donde son metabolizados por la 25-hidroxilasa (CYP2R1) para producir la 25(OH)D₃. Está, a su vez, es modificada a nivel renal por la enzima 1α-hidroxilasa (CYP27B1) a su forma activa, la 1,25(OH)₂D₃ (Figura 2) (Cepeda *et al.*, 2019; Fathi *et al.*, 2019).

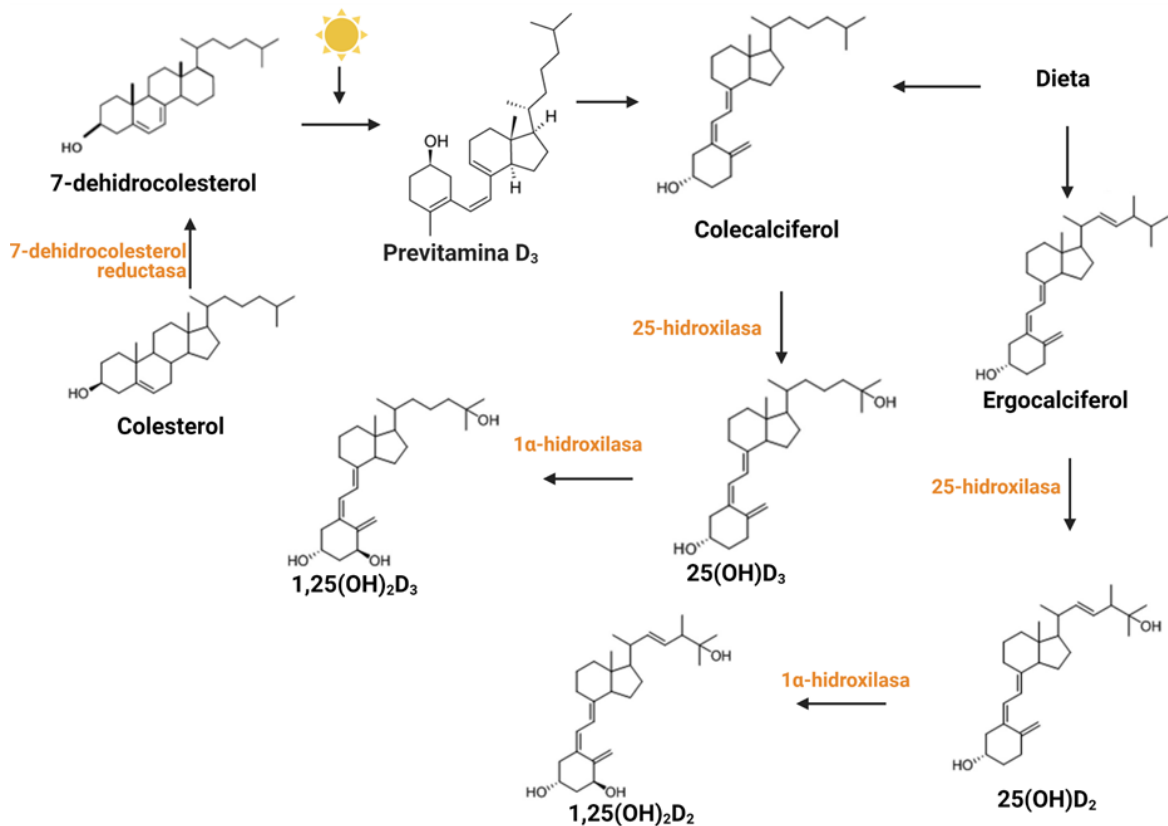


Figura 2. Síntesis de vitamina D. Gran parte de la vitamina D que circula en el suero comienza como colesterol, que se convierte en 7-deshidrocolesterol por la enzima 7-deshidrocolesterol reductasa. El 7-deshidrocolesterol se convierte en previtamina D₃ por radiación ultravioleta, la que rápidamente se isomeriza y se transforma en vitamina D₃, así mismo se puede obtener colecalciferol o ergocalciferol de la dieta. El colecalciferol y el ergocalciferol son formas inactivas y para llegar a la forma activa tienen que pasar por dos hidroxilaciones. La primera de ellas ocurre en el hígado por la 25-hidroxilasa (CYP2R1) obteniendo 25-hidroxivitamina D [25(OH)D₃] y la segunda ocurre en los riñones por la 1α-hidroxilasa (CYP27B1) obteniendo 1α,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D₃]. Realizado por el autor.

Luego, el calcitriol ingresa a la circulación y, después de unirse a VDBP, se moviliza a tejidos diana como el intestino, el hueso y el riñón, donde se sabe que la vitamina D regula la absorción, movilización y reabsorción, respectivamente de calcio y fosfato (Jeon y Shin, 2018). La 24-hidroxilasa (CYP24A1) está presente en todas las células diana que expresan el VDR y es la principal enzima inactivante de vitamina D que cataliza la hidroxilación en C-24 de calcidiol y calcitriol. El calcitriol induce su propia destrucción al estimular la 24-hidroxilasa, que también es responsable de la

degradación de su precursor, la 25(OH)D₃. La vía de la 24-hidroxilasa produce ácido calcitroico biológicamente inactivo que es excretado por la vía biliar (Gil *et al.*, 2018; Jeon y Shin, 2018).

4. Funciones de la vitamina D.

4.1 Vitamina D y regulación génica.

Muchas funciones biológicas de la forma activa de la vitamina D están mediadas por el VDR, que es una proteína que se une a la 1,25(OH)₂D₃ de manera efectiva en concentraciones sub-nanomolares (Dzik y Kaczor, 2019). La expresión del VDR es esencial para la absorción efectiva de vitamina D por los hepatocitos. En un estudio que se realizó en hepatocitos de ratones con knockout de VDR, se encontró una disminución de la expresión del mRNA de VDBP, CYP27A1 y VDR (Jain *et al.*, 2018), proteínas involucradas en el metabolismo para sintetizar la forma activa de la vitamina D, demostrando que la presencia del VDR es importante para el buen funcionamiento de la 1,25(OH)₂D₃.

La 1,25(OH)₂D₃ se une a VDR, lo que conduce a cambios conformacionales que permiten que VDR interactúe con su socio heterodimérico, el receptor de retinoides X (RXR). El complejo (es decir, 1,25D-VDR-RXR) se transloca al núcleo y se une a los elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE) (Dzik y Kaczor, 2019) en varias regiones reguladoras que se localizan en los promotores de genes diana. A continuación, se produce el empleo de coactivadores o correpresores, que causan regulaciones positivas o negativas, respectivamente en la transcripción de genes diana (Gil *et al.*, 2018). El VDR se ha encontrado en prácticamente todos los tipos de células, lo que puede explicar sus múltiples acciones en diferentes tejidos (Gil *et al.*, 2018). La unión de VDR a estos sitios depende en gran medida, pero no exclusivamente, de la activación por la 1,25(OH)₂D₃. Las redes globales reguladas por VDR están comenzando a ser abordadas en células estrelladas osteoblásticas, de carcinoma intestinal, inmunes y hepáticas (Christakos *et al.*, 2016).

4.2 Mejoramiento en la inmunidad celular.

El sistema inmune innato es la primera defensa contra la infección, proporcionando un mecanismo rápido del huésped para la defensa contra los patógenos microbianos (Liu *et al.*, 2006; Sassi *et al.*, 2018).

La vitamina D regula la proliferación y diferenciación celular y tiene un papel clave en las respuestas de los sistemas inmunológico y nervioso (Gil *et al.*, 2018). La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aumenta la producción del péptido antimicrobiano (AMP) y mejora las actividades antimicrobianas de los macrófagos y monocitos de forma autocrina mediante la señalización VDR-RXR, que, a su vez, estimula la producción de catelicidina LL-37 antimicrobiana endógena. La catelicidina actúa contra las bacterias y hongos invasores desestabilizando las membranas microbianas (Charoenngam y Holick, 2020). Así mismo, aumenta la producción de defensina $\beta 2$ (Sassi *et al.*, 2018). Los AMP protegen los epitelios de los órganos mucosos como el tracto respiratorio o gastrointestinal de los microorganismos invasores. Como parte integral del sistema inmune innato, muestran actividad antimicrobiana contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, así como contra hongos y virus con y sin envoltura. Además de sus efectos microbicidas, tienen funciones importantes en la regulación de la reparación y la inflamación. En un estudio realizado en sujetos que asistían a una clínica de huesos y que recibieron una suplementación de vitamina D se evaluaron los monocitos de sangre periférica observándose un aumento del péptido antimicrobiano catelicidina (hCAP) indicando que la suplementación con vitamina D es capaz de promover mejores respuestas inmunitarias innatas (Adams *et al.*, 2009). Los AMP a veces se denominan 'alarmas' debido a su capacidad para reclutar, modular y activar componentes del sistema inmunitario (Herr *et al.*, 2007). La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ también está asociada con una mayor síntesis de interleucina (IL)-4 por células T ayudante ($\text{T}_\text{H}2$) y con la regulación positiva de las células T reguladores (Treg). De hecho, diferentes tipos de células inmunes, por ejemplo, células dendríticas (DC), macrófagos y linfocitos T y B expresan VDR y la mayoría de ellas son capaces de sintetizar calcitriol a través de una vía de regulación independiente que responde a varios agentes proinflamatorios como lipopolisacárido de bacterias y factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$) (Gil *et al.*, 2018). Una suplementación a mujeres embarazadas con

colecalfiferol favorece el sistema inmune del recién nacido ya que se encontró un incremento en la expresión génica del receptor tipo Toll (Hornsby *et al.*, 2018).

4.3 Efectos antioxidantes.

El estrés oxidante se define como un desequilibrio persistente entre la producción de especies moleculares altamente reactivas [p. ej., especies reactivas de oxígeno (ROS), especies reactivas de nitrógeno (RNS)] y defensas antioxidantes. Las ROS producidas, como el anión superóxido, el radical hidroxilo y el radical peroxilo, pueden dañar muchas moléculas biológicas, incluyendo ADN, lípidos y proteínas. La existencia prolongada de estas ROS promueve el daño tisular severo y la muerte celular (Ambati *et al.*, 2017).

La vitamina D tiene propiedades antioxidantes. En un estudio se demostró que un pretratamiento con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en un modelo *in vitro* de neurotoxicidad inducida por ROS, pudo reducir el estrés oxidante protegiendo a las neuronas frente a la citotoxicidad (Ibi *et al.*, 2001). En otro estudio en el cual se observaron los efectos de la administración de vitamina D_3 sobre los marcadores de inflamación y estrés oxidante en el tejido adiposo de ratas obesas inducidas por una dieta alta en grasas, las concentraciones de superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa aumentaron significativamente en el tejido adiposo, teniendo así una disminución en el estrés oxidante (Farhangi *et al.*, 2017). El mecanismo exacto que podría explicar la regulación del estrés oxidante a través de la vitamina D aún no se ha dilucidado. La vitamina D regula la dinámica y función mitocondrial, y por lo tanto, podría influir directamente en la generación de ROS mitocondriales (Dzik y Kaczor, 2019).

4.4 Efectos antiinflamatorios

La inflamación es una respuesta protectora de los tejidos a estímulos dañinos como patógenos, células dañadas o agentes irritantes, e involucra células inmunes, vasos sanguíneos y mediadores moleculares. Sin embargo, cuando la respuesta a la inflamación es excesiva, contribuye a la patogénesis de varias enfermedades como el asma, la artritis reumatoide y los trastornos neurodegenerativos (Almeida Moreira Leal *et al.*, 2020).

Muchos tipos de células diferentes, incluidas las células inmunes e inflamatorias, pueden producir $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ localmente, lo que induce ciclos de generación

autocrinos y paracrinos en respuesta a la vitamina D. Además, la mayoría de las células del cuerpo, incluidas nuevamente las células inmunes e inflamatorias, expresan VDR y, por lo tanto, responden a la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que modula una variedad de funciones celulares (Colotta *et al.*, 2017). El sistema inmunológico innato genera citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en respuesta a infecciones virales y bacterianas, como se observa en pacientes con COVID-19 (Grant *et al.*, 2020).

El efecto general de la vitamina D en la diferenciación de las células T_H suprimiendo la proliferación y también la producción de IL-2 e interferón gamma (IFN- γ) (Figura 3) (Watanabe Ishikawa *et al.*, 2017). Se ha visto en células humanas T_H CCR6+ en donde la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibe IL-17A, IL-17F, IL-22 e IFN- γ que son citocinas proinflamatorias y estimula la inducción de factores antiinflamatorios, incluida la IL-10 (Dankers *et al.*, 2019). Otro estudio resaltó el efecto antiinflamatorio de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que está relacionado con su capacidad reducir la expresión de TNF- α en el sitio inflamatorio (Almeida Moreira Leal *et al.*, 2020). Así mismo, en células B, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ regula al alza la producción de IL-10 al unirse directamente a la región promotora de IL-10 (Heine *et al.*, 2008). La IL-10 es una citoquina antiinflamatoria importante debido a sus efectos en la reducción de la producción de citocinas T_H1 (IL-2 e IFN- γ) y de citocinas T_H2 (TNF- α , IL-6 e IL-8), y su potencial para promover la resolución de la inflamación (Liu *et al.*, 2018).

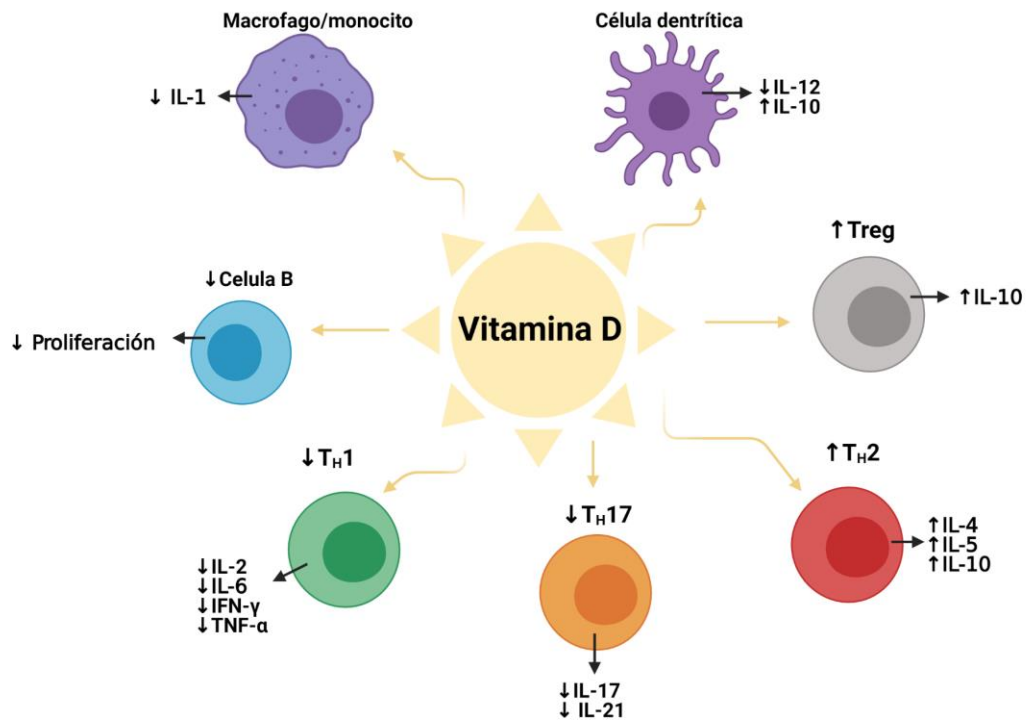


Figura 3. Efecto de la vitamina D en diferentes células del sistema inmune sobre los marcadores de inflamación. Interleucina (IL); interferon gamma (INF- γ); factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); célula T auxiliar 1 (T_{H1}); célula T ayudante 2 (T_{H2}); célula T auxiliar 17 (T_{H17}); célula T reguladora (Treg) (modificada de Orrù *et al.*, 2020).

Varios estudios han demostrado que la suplementación de colesterciferol en diferentes enfermedades disminuye la inflamación como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Efecto de la suplementación de vitamina D sobre marcadores inflamatorios y antiinflamatorios en diferentes enfermedades.

Estudio	Tratamiento	Tiempo	Resultados	Referencia
Pacientes con colitis ulcerosa.	300000 UI de colecalciferol.	Una sola dosis.*	↓ TNF-α ↓ IFN-γ	Sharifi <i>et al.</i> , 2019.
Niños con anemia de células falciformes.	2000 UI de Colecalciferol.	Diario por 3 meses.	↓ IL-6 ↓ IL-8 ↓ IL-18 ↑ IL-11	Adegoke <i>et al.</i> , 2017.
Mujeres con síndrome premenstrual con deficiencia de vitamina D.	50000 UI de colecalciferol.	Quincenales por 4 meses.	↑ IL-10 ↓ IL-12	Heidari <i>et al.</i> , 2019.
Pacientes con traumatismo craneoencefálico.	120000 UI de colecalciferol.	Una sola dosis.**	↓ IL-6 ↓ IL-2 ↓ TNF-α	Sharma <i>et al.</i> , 2020.
Bebés con insuficiencia cardíaca congestiva.	1000 UI de colecalciferol.	Diario por 12 semanas.	↓ TNF-α ↓ IL-6 ↑ IL-10	Shedeed, 2012.

* Los marcadores inflamatorios se midieron tres meses después de la administración.

** Los marcadores inflamatorios se midieron siete días después de la administración.

En resumen, varios estudios apuntan a que la vitamina D tiene un papel importante para suprimir procesos inflamatorios, y datos sólidos demuestran que la 1,25(OH)₂D₃ disminuye los marcadores inflamatorios. De esta manera, la vitamina D suprime procesos inflamatorios (Gruber-Bzura, 2018), en parte al reducir la tormenta de citocinas inducida por el sistema inmunológico innato.

4.5 Vitamina D e infecciones del tracto respiratorio

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial (Martineau *et al.*, 2019). Existen variaciones estacionales en la incidencia de infecciones virales del tracto respiratorio, como las causadas por la influenza, el virus respiratorio sincitial y el rinovirus. Las explicaciones de la estacionalidad de las infecciones han considerado los efectos de los factores ambientales sobre la supervivencia y transmisión de los patógenos, así como sobre el comportamiento y la susceptibilidad de los huéspedes (Sabetta *et al.*, 2010). El vínculo entre la vitamina D y las infecciones virales surgió de la observación de la estacionalidad de la vitamina D con niveles de temperatura bajos en el invierno y aumentos concomitantes de la influenza. Por el contrario, en verano, los niveles séricos de 25(OH)D₃ aumentan y la influenza prácticamente desaparece, excepto durante las pandemias. Incluso en las pandemias, la mayoría de las muertes ocurren durante los meses fríos (Bilezikian *et al.*, 2020).

En los estudios observacionales se han descrito asociaciones independientes entre las concentraciones séricas bajas de 25(OH)D₃ circulante y la susceptibilidad a las IRA (Martineau *et al.*, 2017). La observación de que la 25(OH)D₃ apoya la inducción de péptidos antimicrobianos en respuesta a estímulos tanto virales como bacterianos (Martineau *et al.*, 2019) ya mencionado anteriormente, sugiere que la vitamina D también puede promover la inmunidad antiviral; esto implica una serie de mecanismos que se superponen con las respuestas antibacterianas, como la inducción de catelicidina y defensinas, que pueden bloquear la entrada del virus las células y suprimir la replicación viral (Bilezikian *et al.*, 2020). En un estudio publicado en 2017 se evaluó la suplementación con vitaminas D₂ y D₃ en 11321 participantes, observando una reducción del riesgo de contraer una infección aguda en las vías respiratorias (Martineau *et al.*, 2017).

5. Deficiencia de vitamina D

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud mundial causado principalmente por una exposición insuficiente a la luz solar. Se estima que mil millones de personas tienen deficiencia o insuficiencia de vitamina D en todo el mundo (Sahota, 2014), especialmente entre las personas mayores (Sahota, 2014). Esta deficiencia se ha asociado con enfermedades infecciosas y no transmisibles (Gilaberte, 2019).

5.1 Nivel óptimo de vitamina D

Algunos expertos han definido la deficiencia de vitamina D como un nivel sérico de 25(OH)D₂ <20 ng/mL y la insuficiencia entre 21-29 ng/mL, se sugieren niveles de >30 ng/mL para una salud óptima (Tabla 2) (Jean *et al.*, 2017; Trehan *et al.*, 2017). En México, la deficiencia e insuficiencia están definidas de acuerdo a los valores mostrados en la Tabla 2 y son consideradas como un problema de salud pública, ya que se calcula que la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en niños es del 16 y 23%, respectivamente, y del 9.8 y el 20% respectivamente en adultos (Álvarez-López y García-Contreras, 2020).

Tabla 4. Concentración óptima de vitamina D en sistemas convencionales (ng/mL) e internacionales (nM/L).

	Deficiencia (ng/mL)	Insuficiencia (ng/mL)	Deficiencia (nM/L)	Insuficiencia (nM/L)
The Endocrine Society Clinical Practice Guidelines	<20	21-29	<50	52.5-75.5
The International Osteoporosis Foundation	<10	<20	<25	<50
La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT)	<20	<30	<50	<75

Recomendaciones de diferentes sociedades profesionales: Trehan *et al.*, 2017; Álvarez-López y García-Contreras, 2020

Los seres humanos adquieren la mayor parte de la vitamina D a partir de la síntesis cutánea inducida por la luz solar (aproximadamente el 80%), el resto proviene de la dieta y los suplementos (Jean *et al.*, 2017). Con la exposición solar prolongada, la previtamina D₃ forma metabolitos inertes o se cambia de nuevo a 7-deshidrocolesterol para que no se produzca toxicidad (Alonso *et al.*, 2019).

5.2 Factores de riesgo en la deficiencia de vitamina D

Tanto los factores ambientales como las prácticas culturales dan como resultado variaciones en el estatus de la vitamina D:

- El efecto de la exposición a la radiación ultravioleta sobre la síntesis cutánea de vitamina D puede variar según la hora del día, la estación, la latitud, la altitud, el uso de protector solar y la ropa (Skaaby *et al.*, 2017; Tønnesen *et al.*, 2016).
- La ubicación geográfica: los países arriba de los 35 grados de latitud al norte tienen una nula absorción de radiación ultravioleta para activar la vitamina D desde noviembre a febrero, aproximadamente (Hosseini-nezhad y Holick, 2013; Pfothenauer y Shubrook, 2017)
- Los infantes que son amamantados de forma exclusiva y que no reciben suplementación con vitamina D están en un riesgo alto de deficiencia de vitamina D, particularmente si tienen la piel oscura y/o reciben poca exposición solar (Higdon, 2017).

La eficiencia en la síntesis de vitamina D, la absorción, y el metabolismo también depende en una variedad de factores biológicos:

- Las personas con tono de piel oscuro tienen protección solar natural. Por lo tanto, es necesaria una exposición solar más prolongada para producir la misma cantidad de vitamina D en la piel (Tønnesen *et al.*, 2016).
- La edad complica aún más la exposición adecuada a la luz solar. Un adulto mayor de 70 años necesita casi tres veces la duración de la exposición al sol para producir la misma cantidad de vitamina D que un niño (Sahota, 2014).
- Enfermedad inflamatoria intestinal. La malabsorción de vitamina D puede deberse a ciertos trastornos que afectan el tracto gastrointestinal, incluida la enfermedad de Crohn, la enfermedad celíaca, la hepatitis crónica activa, la pancreatitis crónica, la fibrosis quística, la diabetes mellitus, así como el bypass gástrico.
- Síndromes de malabsorción de grasas. La deficiencia de vitamina D es común entre personas con fibrosis quística y con enfermedades hepáticas colestásicas y no colestásicas debido a la disminución de la absorción de la vitamina D dietética y a la alteración de la conversión de vitamina D a 25-hidroxivitamina D (Sahota, 2014; Sizar *et al.*, 2020). Esto se debe a que son incapaces de formar de manera eficiente micelas y quilomicrones para absorber vitamina D en el tracto gastrointestinal (Charoenngam y Holick, 2020).
- Enfermedad renal crónica (ERC). La deficiencia de vitamina D en pacientes con insuficiencia renal se debe a una síntesis reducida de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y a una mayor pérdida de $25(\text{OH})\text{D}_3$ en la orina (Higdon, 2017).
- La enfermedad hepática avanzada, el abuso de alcohol son las causas más comunes de activación defectuosa.
- Obesidad. La obesidad está asociada con la deficiencia de vitamina D, independientemente de la edad. La vitamina D, como vitamina soluble en los lípidos, se acumula y se retiene en el tejido adiposo, haciéndola menos biodisponible para las personas con una mayor masa corporal grasa, lo que conduce a niveles plasmáticos más bajos de vitamina D en personas con una gran cantidad de tejido adiposo (Vranić *et al.*, 2019). La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró en 2015 que, en el planeta, de 2 a 3 mil millones de

personas tienen sobrepeso u obesidad, por lo que se espera que la deficiencia de vitamina D aumente en todo el mundo (Martínez-Zavala *et al.*, 2020).

- Deficiencia de magnesio. El magnesio es necesario para mover la vitamina D en la sangre así como para su activación. La deficiencia de magnesio también puede reducir los niveles de vitamina D activa ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) y alterar la respuesta de la PTH. También se requiere magnesio para inactivar la vitamina D cuando los niveles se vuelven demasiado elevados. Por lo tanto, se requiere un balance óptimo de magnesio para un estado óptimo de vitamina D (DiNicolantonio y O'Keefe, 2021; Uwitonze y Razzaque, 2018).

5.3 Deficiencia de vitamina D en diferentes enfermedades

La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con el desarrollo de varios tipos de enfermedades y afecciones relacionadas con el sistema inmune. Esto respalda los datos clínicos y epidemiológicos que relacionan a la vitamina D con la incidencia y gravedad de muchos trastornos como la psoriasis, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la diabetes tipo 1 y las enfermedades infecciosas (Figura 4).

Diabetes tipo 2. Los receptores de vitamina D están presentes en las células β del páncreas y la vitamina D se ha relacionado con la regulación de la secreción de la insulina (Lips *et al.*, 2017). Karau y colaboradores realizaron un estudio en pacientes con diabetes tipo 2 en quienes se encontró deficiencia e insuficiencia de vitamina D en el 38,4% y el 21,9% de los participantes, respectivamente y encontraron una correlación inversa significativa entre la vitamina D y la hemoglobina glucosilada (HbA1c) (Karau *et al.*, 2019).

Diabetes tipo 1. Otro estudio en el que se evaluaron los niveles de vitamina D en pacientes con diabetes tipo 1 y en el que se investigó la correlación entre la vitamina D y el desequilibrio metabólico donde se encontró que los niveles de vitamina D, HbA1c y glucosa eran significativamente más altos en los pacientes con diabetes tipo 1 que en los controles (Mihoubi *et al.*, 2019).

Cáncer. Los niveles bajos de vitamina D se asocian con un mayor riesgo de cualquier tipo de cáncer y una menor tasa de supervivencia, principalmente debido a una mayor gravedad de los síntomas y al potencial metastásico de las neoplasias malignas (Zmijewski, 2019).

Enfermedades cardiovasculares. La deficiencia de vitamina D se asocia con enfermedades cardiovasculares, que incluyen enfermedades de las arterias coronarias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y fibrosis, miocardiopatía, aterosclerosis, hipertensión y enfermedad arterial periférica (Rai y Agrawal, 2017).

Esclerosis múltiple. La insuficiencia de vitamina D es un factor de riesgo para desarrollar esclerosis múltiple que es un trastorno desmielinizante crónico del sistema nervioso central que tiene componentes tanto inflamatorios como neurodegenerativos (Bhargava *et al.*, 2017). Recientemente, se demostró que los pacientes con esclerosis múltiple tienen un menor aumento en los niveles séricos de 25(OH)D₃ en comparación con los controles sanos cuando se les administra la misma cantidad de suplementos de colecalciferol oral (Bhargava *et al.*, 2016).

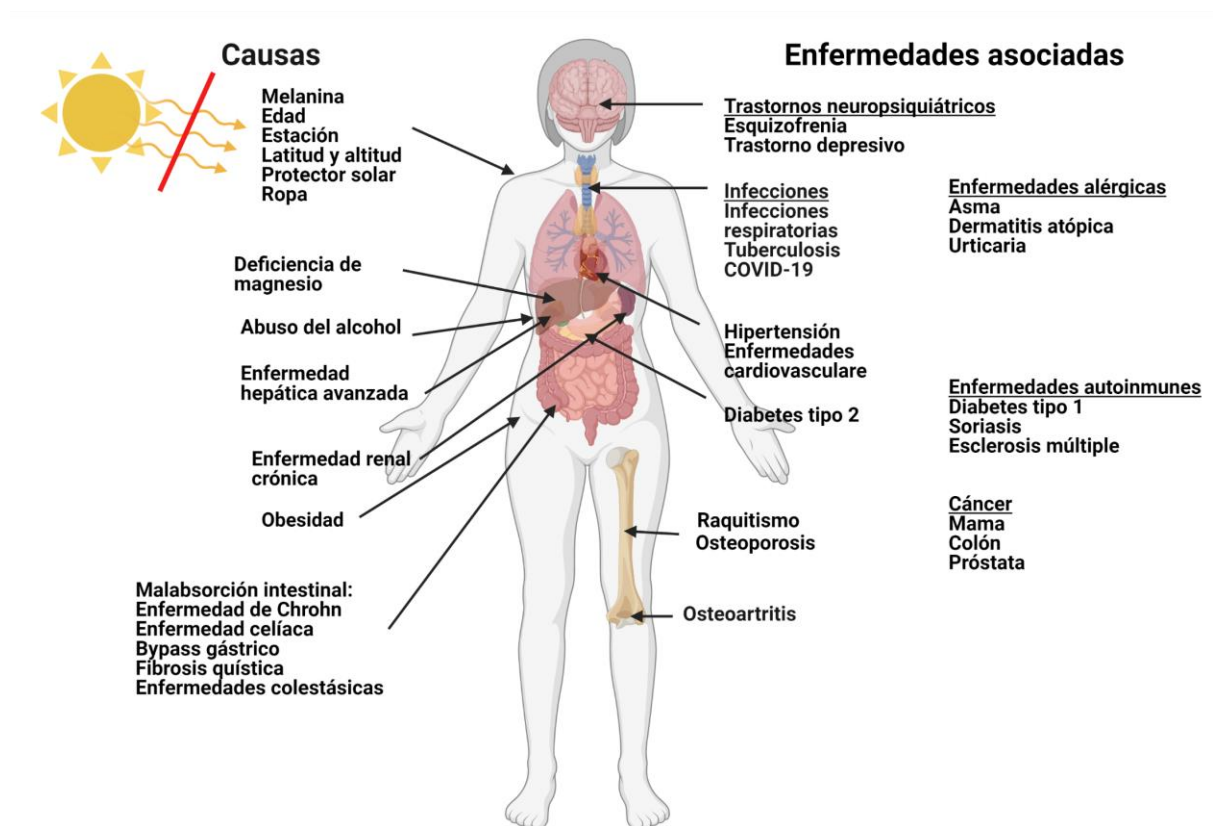


Figura 4. Resumen de las causas de la deficiencia de vitamina D y las enfermedades y trastornos asociados con la deficiencia de vitamina D. (Modificado de Charoenngam, y Holick, 2020)

La mayor parte de la evidencia, hasta la fecha, sugiere que el mantenimiento de un estado saludable de vitamina D es importante para modular la función inmunológica del cuerpo. Los niveles séricos bajos de 25(OH)D₃ están asociados con múltiples enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico, incluidos los trastornos autoinmunitarios, así como las enfermedades infecciosas y no infecciosas.

5.4 Suplementación de vitamina D.

La dosis diaria recomendada de vitamina D y los niveles superiores de consumo recomendable varían en diferentes grupos de edad y en determinadas circunstancias. Aunque se recomienda que las dosis diarias recomendadas de 600 a 800 UI cumplan con los requisitos para optimizar la salud ósea en la mayoría de la población, se necesitan ingestas más altas de vitamina D (1000-2000 UI) para alcanzar y mantener niveles de 25(OH)D₃ superiores a 30 ng/mL (Dobson *et al.*, 2018). La Ingesta Diaria Sugerida (IDS) para la vitamina D basada para la población mexicana se muestra en la Tabla 5 por edad y género (Higdon, 2017).

Tabla 5. Ingesta diaria sugerida para la vitamina D.

Edad	Hombres		Mujeres	
	µg*	UI	µg*	UI
0 a 6 meses	5	200	5	200
7 a 12 meses	5	200	5	200
1 a 3 años	5	200	5	200
4 a 8 años	5	200	5	200
9 a 13 años	5	200	5	200
14 a 18 años	5	200	5	200
19 a 30 años	5	200	5	200
31 a 50 años	5	200	5	200
51 a 70 años	10	400	10	400
>70 años	15	600	15	600
Embarazadas	-	-	5	200
Lactantes	-	-	5	200

*Como colecalciferol; 1 µg = 40 UI de vitamina D. Solo si no hay exposición al sol se recomienda ingerir suplementos. Tomado de Kaufer-Horwitz y Pérez-Lizaur 2015.

Varios ensayos aleatorios, controlados han examinado el impacto de la suplementación con vitamina D en diferentes enfermedades (Tabla 6). Si bien aún no

se puede concluir que la suplementación con vitamina D es beneficiosa en la prevención o el tratamiento de distintas enfermedades, es razonable suponer que corregir la insuficiencia de vitamina D y mantener niveles suficientes podría ayudar a disminuir tanto el riesgo la gravedad de diversas enfermedades.

Tabla 6. Efecto de la suplementación de vitamina D en diferentes enfermedades.

Estudio	Suplementación	tiempo	Hallazgos	Referencia
Pacientes con fibrosis quística	35000 UI y 50000 UI ergocalcifero o colecalciferol	Semanal por 3 meses	Disminuyó la activación inmunitaria en la fibrosis quística	Pincikova et al., 2017.
Pacientes con osteoartritis	40000 UI de ergocalciferol	Semanal por 6 meses	Redujo el daño de las proteínas oxidativas, disminuyó el dolor, mejoró la calidad de vida y mejoró la fuerza de agarre y el rendimiento físico	Manoy et al., 2017.
Adultos mayores de más de 60 años con depresión moderada a grave.	50000 UI de colecalciferol	Semanal por 8 semanas	Mejorar la puntuación de depresión en personas de 60 años o más	Alavi et al., 2019.
Jóvenes infectados por el VIH	4000 UI de colecalciferol	Diario por 12 meses	Disminuyó los marcadores de activación / agotamiento de células T y activación de monocitos inflamatorios	Eckard et al., 2018.
Pacientes con colitis ulcerosa	1000 o 2000 UI de colecalciferol	Diario por 12 semanas	Mejoraron la calidad de vida de los pacientes y disminución del índice de actividad de la enfermedad.	Karimi et al., 2019.
Pacientes con hipertensión esencial de grados I-II	2000 UI de colecalciferol	Diario por 6 meses	Redujo la presión arterial en pacientes con hipertensión	Chen et al., 2014

6. Generalidades de la COVID-19

La OMS anunció el 11 de marzo del 2020, que el brote de “enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)”, que en un principio comenzó en Asia, se había convertido en pandemia y se había extendido por todo el mundo (Asselah *et al.*, 2021). La COVID-19 es actualmente el problema de salud más importante del mundo: el 23 de marzo de 2021, había más de 123 millones de casos confirmados de COVID-19 y más de 3 millones de muertes en todo el mundo, que han afectado a 189 países y territorios (Figura 5).

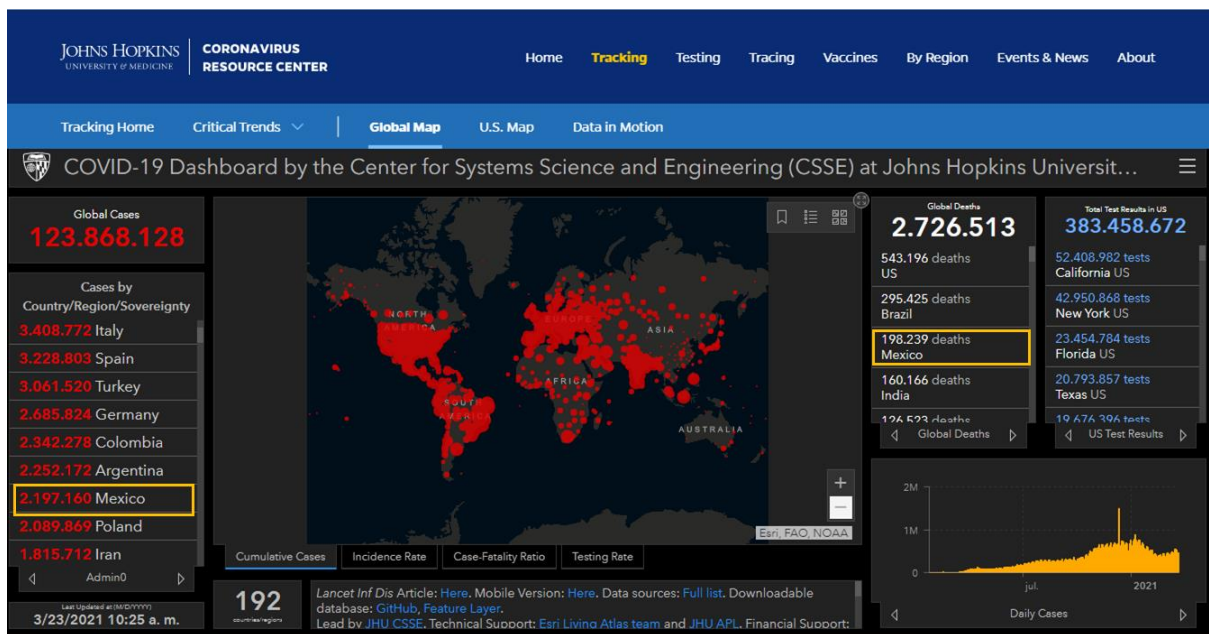


Figura 5. La página web del Centro de recursos sobre el coronavirus de Johns Hopkins. El “Mapa global” se tomó de su sitio web (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>) a la hora que se muestra en la esquina inferior izquierda. El sitio web rastrea los casos confirmados de COVID-19 y las muertes en todo el mundo en tiempo real. Los cuadros amarillos presentan los casos y muertes que se han registrado en nuestro país hasta el 23 de marzo del 2021; más de 2 millones de casos confirmados y más de 190 mil muertes.

6.1 Descripción general del virus SARS-CoV-2

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un coronavirus β similar a los virus que causan el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). Los coronavirus humanos no son nuevos y se han identificado en la población desde finales de la década de 1960, causando síntomas leves similares a los resfriados comunes. De las siete especies de virus conocidas, cuatro infectan el tracto respiratorio superior y causan síntomas leves, mientras que tres están asociados con el tracto respiratorio inferior, causando enfermedades graves, incluidos el SARS-CoV (que fue otro brote en 2002-2003), MERS-CoV y ahora el SARS-CoV-2 (Slominski *et al.*, 2020; Uddin *et al.*, 2020).

Al igual que otros coronavirus, el SARS-CoV-2 es un virus de ARN de sentido positivo, monocatenario y envuelto con un genoma no segmentado de ~ 30 kb de tamaño, son de forma esférica o pleomórfica, con un diámetro de aproximadamente 60-140 nm (Chilamakuri y Agarwal, 2021; Uddin *et al.*, 2020). El virus contiene las cinco proteínas estructurales, a saber, la proteína de pico (S), la proteína de membrana (M), la proteína de la nucleocápside (N), la proteína de la envoltura (E) y la proteína

hemaglutinina-esterasa (HE). La proteína S media una unión y fusión entre el virus y la membrana de la célula huésped y también entre las células infectadas y no infectadas adyacentes. Son los principales inductores de la neutralización de anticuerpos en una vacuna. La proteína N forma complejos de ARN que ayudan en la transcripción y el ensamblaje del virus. La proteína M es la proteína estructural más abundante y también define la forma de la envoltura viral. La proteína E es la más enigmática y la más pequeña de las principales proteínas estructurales, que se expresa en gran medida dentro de la célula infectada durante el ciclo de replicación viral. La proteína HE es responsable de la unión al receptor y la especificidad del hospedador (Umakanthan *et al.*, 2020).

Los coronavirus pueden infectar a una amplia gama de vertebrados, incluidos murciélagos, pájaros, pangolines, serpientes, ratones y humanos. Debido a las similitudes de secuencia con las cepas de coronavirus de murciélago y pangolín RaTG13, actualmente se cree que el SARS-CoV-2 tiene un origen zoonótico y ha adquirido secundariamente la capacidad de propagación de persona a persona (Asselah *et al.*, 2021).

6.2 Mecanismo del receptor del virus del SARS-CoV-2

En los seres humanos, el gen *ACE2* codifica la enzima convertidora de angiotensina-2. La evidencia de estudios recientes sugiere que ACE-2 es el receptor del huésped para el nuevo SARS-CoV-2 similar al SARS-CoV (Lu *et al.*, 2020; Uddin *et al.*, 2020). La unión del SARS-CoV-2 al receptor ACE-2 (a través de la proteína S) es de 10 a 20 veces mayor en comparación con el SARS-CoV, lo que puede ser una de las razones que podrían explicar la mayor transmisión de persona a persona del SARS-CoV-2 (Uddin *et al.*, 2020). El ACE-2 se encuentra principalmente en el tracto respiratorio inferior de los seres humanos, en las células epiteliales que revisten los alvéolos pulmonares y los bronquiolos, así como en las células endoteliales y los miocitos de los vasos sanguíneos pulmonares, lo que explica en parte el síndrome respiratorio severo asociado con estos virus (Uddin *et al.*, 2020). Los ACE-2 también se encuentran en riñones, tronco encefálico, tejido adiposo, corazón, vasculatura, estómago, hígado, así como en la mucosa nasal y oral (Chilamakuri y Agarwal, 2021).

El virus SARS-CoV-2 entra en la célula huésped a través de la interacción de la subunidad S1 de unión al receptor, con el receptor ACE-2 en la superficie de la célula huésped

Este proceso requiere el "cebado" de la proteína S por la serina proteasa 2 transmembrana del huésped (TMPRSS2) que escinde la proteína S en dos subunidades funcionales: S1 y S2. La subunidad S1 puede entonces interactuar con el receptor ACE-2, mientras que la subunidad S2 facilita la fusión viral con la membrana de la célula huésped, permitiendo la entrada del virus en la célula diana (Uddin *et al.*, 2020).

6.3 Mortalidad y manifestaciones clínicas.

La COVID-19 tiene una tasa de mortalidad de aproximadamente 3.7%, en comparación con una tasa de mortalidad de menos del 1% por influenza (Mehta *et al.*, 2020).

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa muy heterogénea; los factores del huésped son la clave para determinar la gravedad y progresión de la enfermedad (Wiersinga *et al.*, 2020). Para la enfermedad COVID-19 grave, los principales factores de riesgo incluyen sexo masculino, obesidad, tabaquismo y enfermedades crónicas comórbidas como hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y otras (Chen *et al.*, 2021) así como también la edad en adultos ≥ 55 años. Además, se ha demostrado una tasa de mortalidad dependiente de la edad con el riesgo más bajo observado entre los menores de 19 años (0-0,1%) y 20-54 años (0,1-0,8%); sin embargo, el riesgo de mortalidad aumenta gradualmente, afectando a 1.4-4.9% en el grupo de edad de 55-74 años, 4.3-10.5% entre los de 75-84 años, con la tasa de mortalidad más alta de 10.4-27.3% en aquellos de ≥ 85 años (Uddin *et al.*, 2020). Así mismo, existe una creciente evidencia que indica que la COVID-19 afecta de manera desproporcionada a personas negras y de minorías étnicas, un tercio de los casos confirmados admitidos en cuidados intensivos en Inglaterra son de piel oscura (Hastie *et al.*, 2020). De manera similar, en los Estados Unidos se ha observado un patrón de mayor riesgo en los afroamericanos (Hastie *et al.*, 2020). En consecuencia, la relación entre la etnia y la COVID-19 se ha identificado como una prioridad urgente de investigación de salud pública (Hastie *et al.*, 2020).

Las manifestaciones clínicas completas del SARS-CoV-2 aún no están claras, pero los síntomas varían de asintomáticos o leves a graves. Tanto los pacientes ancianos como los jóvenes pueden morir dependiendo de sus condiciones de salud subyacentes (Chilamakuri y Agarwal, 2021).

Los síntomas más comúnmente informados en pacientes con COVID-19 son: fiebre o escalofríos, dolor de cabeza, dolores musculares o corporales, tos seca, mialgia o fatiga, neumonía y la principal causa de muerte en los pacientes se debe al SARS inducido por respuestas proinflamatorias y estrés oxidante (Slominski *et al.*, 2020; Xie *et al.*, 2020) Los síntomas notificados con menos frecuencia incluyen pérdida del sentido del olfato o del gusto, diarrea, hemoptisis, secreción nasal, daño hepático, daño renal, náuseas y vómitos. En la mayoría de los pacientes sintomáticos, los síntomas comienzan de 2 a 14 días después de la exposición viral (Chilamakuri y Agarwal, 2021)

6.4 Respuesta inmunitaria

En las primeras etapas de la enfermedad, la respuesta inmunitaria protectora es responsable de eliminar el virus y, por tanto, las estrategias para mejorar las respuestas inmunitarias son de gran importancia. Dado que el SARS-CoV-2 es un coronavirus nuevo sin respuesta inmune previa, toda la población es susceptible (Chen *et al.*, 2021; Ebadi y Montano-Loza, 2020).

Después de la invasión viral, el sistema inmunológico del huésped reconoce el antígeno no propio del patógeno utilizando receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como el receptor de peaje (TLR) (Assadiasl *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2020). Para los virus de ARN, como el coronavirus, incluido el SARS-CoV-2, los receptores TLR3 y TLR7 podría reconocer al ARN viral e iniciar las cascadas de vías de señalización para producir IFN de tipo I y citocinas proinflamatorias que tienen efectos antivirales (Assadiasl *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2020). Después de la activación de neutrófilos y macrófagos a través de PRR, se inicia la secreción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- α) y la presentación de péptidos antivirales; como resultado, las células T se activan y se reclutan en el sitio de infección (Assadiasl *et al.*, 2020, Chen *et al.*, 2020). Por último, llega la respuesta de anticuerpos que consiste en producir una mezcla compleja de anticuerpos contra diferentes dominios

antigénicos del virus, principalmente proteínas S y N. Los anticuerpos defienden a las células bloqueando la entrada del virus al cubrir el dominio de unión al receptor de la proteína S y eliminando las células infectadas mediante la activación de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la cascada del complemento. El resultado final de las respuestas inmunitarias sería la resolución de la enfermedad o una situación inflamatoria devastadora e incontrolable llamada tormenta de citocinas lo que da como resultado, en algunos pacientes, el SARS (Assadiasl *et al.*, 2020; Mohan *et al.*, 2020)

6.5 Propagación

La transmisión de persona a persona se produce a través de rutas comunes como la transmisión directa, la transmisión por contacto y las transmisiones aéreas a través de aerosoles y durante procedimientos médicos (Umakanthan *et al.*, 2020).

Se propaga principalmente entre las personas durante el contacto cercano con las membranas mucosas orales, nasales y oculares a través de gotitas cuando las personas infectadas tosen, estornudan o hablan. Además, la infección puede ocurrir por el contacto de una superficie contaminada y el contacto posterior con la cara (Xu *et al.*, 2020). También hay informes de propagación de COVID-19 de pacientes a los trabajadores sanitarios y asistentes de vuelo que estaban en estrecho contacto con los pacientes infectados (Umakanthan *et al.*, 2020).

7. Vitamina D y COVID-19

Ante la falta de un tratamiento específico frente a la letal pandemia COVID-19, su rápido avance, y teniendo en cuenta que una adecuada respuesta inmune es crucial para superar esta infección viral, surge la necesidad de explorar agentes farmacológicos existentes y conocidos que refuercen o potencien la actividad del sistema inmunológico. La fisiopatología de la infección por COVID-19 y principal causa de muerte en pacientes infectados por este virus consiste en una inflamación exacerbada (Martín-Giménez *et al.*, 2020).

Hay una serie de hallazgos con respecto a COVID-19 que pueden estar relacionados con el estado de la vitamina D.

- Dependencia estacional: comenzó en invierno en el hemisferio norte y tanto las tasas de casos como las de muerte fueron más bajas en verano, especialmente en Europa, y las tasas comenzaron a aumentar nuevamente en julio, agosto o septiembre en varios países europeos; por lo tanto, generalmente hay una correlación inversa de las tasas de COVID-19 con las dosis de UVB solares y la producción de vitamina D (Bilezikian *et al.*, 2020; Mercola *et al.*, 2020).
- Los afroamericanos y los hispanos tienen tasas de muerte y de casos de COVID-19 más altos que los europeos (Yancy, 2020), posiblemente debido a una pigmentación de la piel más oscura y concentraciones más bajas de 25(OH)D₃ (Yehia *et al.*, 2020).
- Se cree que gran parte del daño de la COVID-19 está relacionado con la “tormenta de citocinas”, que se manifiesta como hiperinflamación y daño tisular (Caricchio *et al.*, 2020).
- El sistema inmunológico del cuerpo se desregula en caso de COVID-19 grave (Qin *et al.*, 2020).

7.1 La deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo y la gravedad de COVID-19

Recientemente, la insuficiencia de vitamina D ha surgido como otro factor de riesgo potencial en la enfermedad por COVID-19 (Bilezikian *et al.*, 2020). La evidencia de que el estado de la vitamina D afecta el riesgo de contagiarse de COVID-19 proviene principalmente de estudios observacionales. En un estudio realizado por Lau y colaboradores se identificó insuficiencia de vitamina D en el 84,6% de los pacientes con COVID-19 grave en una unidad de cuidados intensivos (Lau *et al.*, 2020). Por otro lado, a través de una revisión sistemática de estudios que describían la severidad de COVID-19 también se encontró que los pacientes con mal pronóstico (N =150) tenían niveles séricos de 25(OH)D₃ significativamente más bajos en comparación con aquellos con buen pronóstico (N =161) (Munshi *et al.*, 2021). En México se realizó un estudio en el que se demostró la deficiencia de vitamina D en casos más graves de la enfermedad; los niveles de 25(OH)D₃ en los pacientes hospitalizados por COVID-19 fue de 16.54 ng/mL. El 95.92% de los individuos analizados presentó niveles de vitamina 25(OH)D₃ por debajo del óptimo (≥ 30 ng/mL). Los pacientes con niveles

menores a 8 ng/mL presentaron 3.68 más riesgo de morir (Rodríguez Tort *et al.*, 2020). Otro estudio prospectivo observacional analizó el nivel de vitamina D en pacientes con COVID-19. Los participantes se dividieron en dos categorías: pacientes asintomáticos y pacientes gravemente enfermos que requerían ingreso a la unidad de cuidados intensivos; al finalizar el estudio, se observaron niveles más bajos de vitamina D en los pacientes gravemente enfermos ($14,35 \pm 5,79$ ng/ml) en comparación con los pacientes asintomáticos ($27,89 \pm 6,21$ ng/ml) (Jain *et al.*, 2020).

La Figura 6 muestra los datos sobre el número de casos de COVID-19 y muertes por millón de población en 20 países europeos que se obtuvieron del portal de datos de la pandemia mundial de coronavirus en <https://www.worldometers.info/coronavirus/> en el cual se encontró una correlación negativa entre los niveles medios de vitamina D y casos de COVID-19 y muerte por millón de población, demostrando que existen pruebas sustanciales para correlacionar concentraciones bajas de 25(OH)D₃ con la gravedad de la infección por COVID-19.

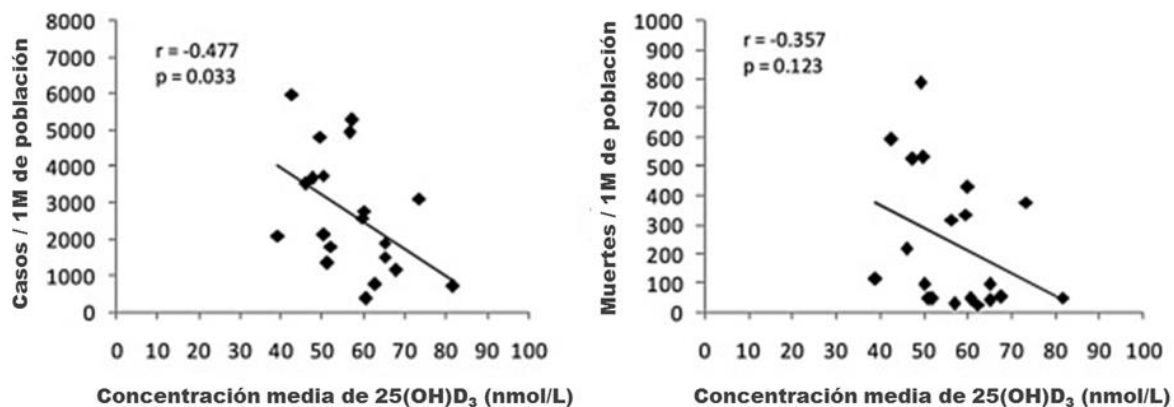


Figura 6. Correlación entre los niveles de vitamina D y el número de casos y muertes de COVID-19/1M de población en 20 países europeos (Ali, 2020).

Algunos estudios previos han observado una correlación significativa entre los niveles de vitamina D y el número de casos y muertes por COVID-19, ya que la población y los países más vulnerables al COVID-19 son también los que tienen más déficit de vitamina D, como se muestra en Figura 7.

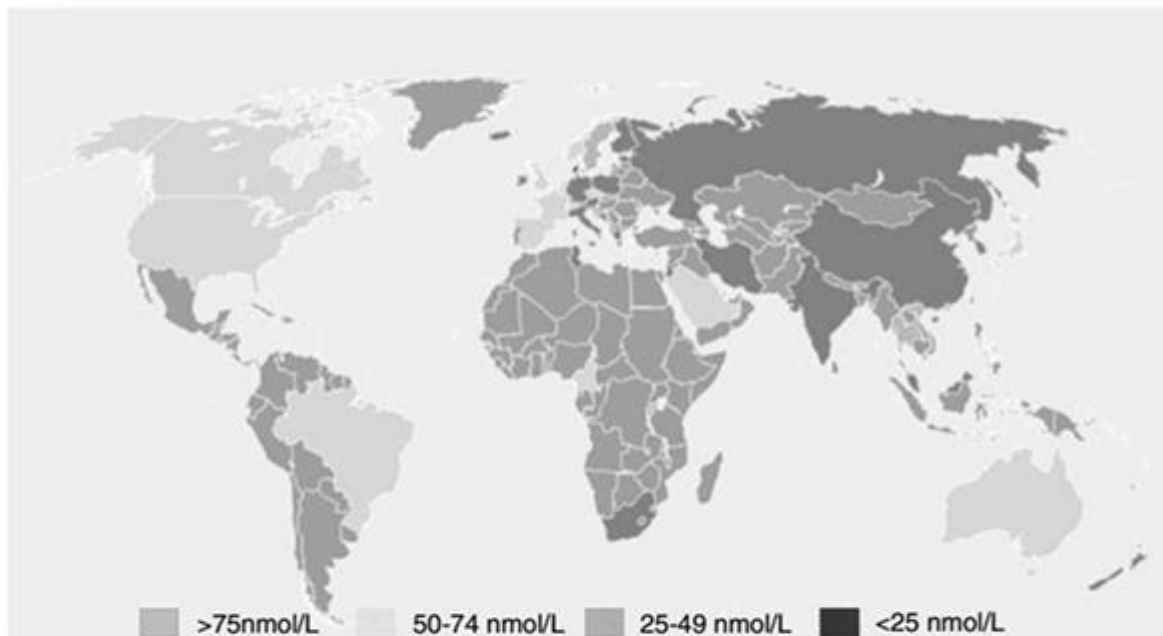
A**B**

Figura 7. Distribución mundial de la deficiencia de vitamina D en la población sana (**A**, gráfico superior) y de la pandemia de COVID-19 (**B**, gráfico inferior). (Verdoia y De Luca, 2021)

Es importante destacar que un rastreo más reciente guiado por genómica de las dianas del SARS-CoV-2 en células humanas identificó a la vitamina D entre las tres moléculas de puntuación más alta que manifiestan patrones potenciales de mitigación de la infección a través de sus efectos sobre la expresión génica. En particular,

activando o reprimiendo varios genes en la región promotora de los cuales se une al VDRE (Annweiler *et al.*, 2020a).

7.2 La vitamina D impide la entrada de COVID-19

Como se ha mencionado en secciones anteriores, la vitamina D activa las células inmunitarias para producir AMP, que incluyen moléculas conocidas como catelicidinas y defensinas (Sassi *et al.*, 2018). Esos péptidos derivados del huésped matan a los patógenos invasores perturbando sus membranas celulares y pueden neutralizar las actividades biológicas de las endotoxinas (Grant *et al.*, 2020).

La ACE-2 es una parte del sistema renina-angiotensina (RAS), sirve como el principal punto de entrada a las células. El SARS-CoV-2 se adhiere a la ACE-2 humana a través de su glicoproteína de pico (Aygün, 2020; Mahdavi, 2020). La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ también podría influir en otros efectos más directos sobre la unión del virus al receptor. Por ejemplo, Ali y colaboradores demostraron que el tratamiento con vitamina D inhibe la expresión de ACE-2 en el riñón (Ali *et al.* 2018). En otras palabras, el tratamiento con vitamina D podría suprimir la expresión de ACE-2 en las células del túbulo renal, evitando así la entrada del virus en la célula en pacientes diabéticos, protegiendo el riñón de esta manera.

La ACE-2 cataliza la escisión de la angiotensina II (Ang II, un péptido conocido por aumentar la presión arterial mediante la estimulación de la aldosterona y su vasoconstricción sistémica) en angiotensina 1-7 [Ang(1-7) un vasodilatador], lo que reduce la presión arterial (Mahdavi, 2020). La infección por COVID-19 puede regular a la baja la ACE-2, lo que a su vez podría provocar una acumulación excesiva de Ang II. Los niveles altos de Ang II pueden causar SDRA, miocarditis o lesión cardíaca (Hanff *et al.*, 2020). La renina, por otro lado, es una enzima proteolítica y un regulador positivo de Ang II. La vitamina D es un potente inhibidor de la renina (Li *et al.*, 2004). Un estudio informó que los ratones que carecen de receptor-vitamina D tenían niveles elevados de renina y Ang II (Li *et al.*, 2004). Se ha demostrado experimentalmente que la vitamina D aumenta la ACE-2, reduce la producción de Ang II y reduce el daño en la lesión pulmonar inducida por lipopolisacáridos en ratas (Xu *et al.*, 2017) por lo tanto, existe la posibilidad de que la suplementación de vitamina D_3 pueda prevenir la acumulación de Ang II y reducir la actividad proinflamatoria de Ang II al suprimir la

liberación de renina en pacientes infectados con COVID-19, reduciendo así el riesgo de SDRA, miocarditis o lesión cardíaca.

7.3 La vitamina D reduce la producción de citocinas inflamatorias

Varias revisiones han sugerido que una de las características distintivas de la gravedad de COVID-19 es la presencia de una "tormenta de citocinas". La "tormenta de citocinas" se define como el estado de liberación descontrolada de una variedad de citocinas inflamatorias. De hecho, se ha encontrado que las concentraciones de citocinas están elevadas en pacientes con COVID-19 (Mercola *et al.*, 2020).

La vitamina D puede reducir el síndrome de tormenta de citocinas en pacientes con infección grave por COVID-19 y así prevenir el daño de múltiples órganos a través de la reducción de la generación de citocinas inflamatorias tales como IL-2, IL-6, IL-17 e IL-21 (Aygün, 2020).

En un estudio donde se analizaron los niveles de vitamina D en pacientes con COVID-19 y su impacto en los marcadores inflamatorios, se encontró que los niveles séricos de marcadores inflamatorios eran más altos en pacientes con COVID-19 deficientes en vitamina D (niveles séricos de 25(OH)D₃: 14.35 ng/ml) (Tabla 7).

Tabla 7. Marcadores inflamatorios en relación con la vitamina D.

	Pacientes con deficiencia de vitamina D	Pacientes con niveles normales de vitamina D
IL-6 (pg/mL)	19.34	12.28
TNF-α (pg/mL)	13.26	11.87
Ferritina (pg/mL)	319.17	186.83

Tomado de Jain *et al.*, 2020.

Los pacientes con deficiencia de vitamina D exhiben niveles más altos de marcadores de inflamación lo que se puede traducir en un aumento de la morbilidad y la mortalidad en pacientes con COVID-19 que tienen deficiencia de vitamina (Mercola *et al.*, 2020).

En otro trabajo, se estudiaron cuatro pacientes hospitalizados con COVID-19: un hombre de 41 años y una mujer de 57 años, recibieron dosis diarias de 50.000 UI de

ergocalciferol por 5 días, mientras que otros dos, hombres de 53 y 74 años, recibieron dosis diarias de 1.000 UI de colecalciferol también por 5 días. Se encontró que los biomarcadores de inflamación se redujeron significativamente con el tratamiento de dosis alta: los niveles de proteína C reactiva (PCR) pasaron de 31 a 2 mg/dL y de 17 a 8 mg/dL en cada uno de los pacientes, en comparación con el cambio observado en los pacientes que recibieron la dosis baja: 13 a 22 mg/dL y 21 a 18 mg/dL; los niveles de IL-6 pasaron de 14 y 10 pg/mL a <5 pg/mL para el tratamiento de dosis alta y de <5 y 6 pg/mL a <5 y 11 pg/mL para el tratamiento de dosis baja. Por lo tanto, estas observaciones podrían sugerir que la suplementación con vitamina D en dosis altas puede disminuir los marcadores inflamatorios como IL-6 y PCR. Los pacientes que se incluyeron en el estudio presentaron deficiencia de vitamina D por lo que la dosis estándar no ayudó a reducir estos marcadores; esto sugiere que podría ser necesaria la terapia con dosis altas de vitamina D en pacientes con COVID-19 (Ohaegbulam *et al.*, 2020).

7.5 Vitamina D y tratamiento de COVID-19

La evidencia con la que se cuenta hasta ahora indica que la deficiencia de vitamina D coexiste en pacientes con COVID-19. Varios estudios han demostrado que las concentraciones séricas de 25(OH)D₃ se correlacionan inversamente con la positividad del SARS-CoV-2 y/o con la incidencia, gravedad y/o muerte por COVID-19. Como se ha mencionado anteriormente, la 1,25(OH)₂D₃ ejerce actividades antivirales y modula la respuesta inflamatoria ante a la infección viral, así como la supresión de la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias (Charoenngam y Holick, 2020).

Se encontró evidencia sólida de estudios observacionales que informan los hallazgos respecto a la suplementación de vitamina D (ergocalciferol, colecalciferol, calcifediol) en pacientes con COVID-19, la Tabla 8 resume estos hallazgos. Se encontraron resultados positivos en quienes recibieron suplementación antes y durante la infección.

Tabla 8. Resumen de los hallazgos suplementación de vitamina D en pacientes con COVID-19.

Estudio	# pacientes	Suplementación	Tiempo	Hallazgos	Referencia
Pacientes con deficiencia de vitamina D diagnosticados con COVID-19	4	1000 UI de colecalciferol o 50000 UI de ergocalciferol.	Diario por 5 días.	Los pacientes con dosis alta lograron una mejor recuperación clínica menores requerimientos de oxígeno y una reducción en los marcadores inflamatorios (IL-6 y PCR).	Ohaegbulam et al., 2020.
Pacientes con infección por SARS-CoV-2 que eran levemente sintomáticos o asintomáticos.	40	60000 UI de colecalciferol.	Diario hasta por 14 días.	Ayudó a eliminar el virus SARS-CoV2 más rápidamente.	Rastogi et al., 2020.
Pacientes consecutivos hospitalizados con infección por COVID-19.	76	21289 UI y 10640 UI de Calcifediol.	Primer día dosis alta, día 3 y 7 dosis baja.	Redujo significativamente la necesidad de tratamiento en la unidad de cuidados intensivos	Entrenas Castillo et al., 2020.
Pacientes con COVID con edad avanzada.	77	50 000 UI de colecalciferol.	Cada mes durante el año anterior.	Se asoció con un COVID-19 menos grave y una mejor tasa de supervivencia.	Annweiler et al., 2020b.
Pacientes con COVID con edad avanzada.	66	80000 UI de colecalciferol.	Dosis única.*	Se asoció con COVID-19 menos grave y una mejor tasa de supervivencia.	Annweiler et al., 2020a.
Pacientes hospitalizados con COVID grave.	232	200000 UI de colecalciferol.	Dosis única.**	No redujo la duración de la estancia hospitalaria.	Murai et al., 2020.

*Recibieron suplementos durante el COVID-19 o en el mes anterior.

**Recibieron suplementación la fecha de la aleatorización.

En el estudio de Ohaegbulam *et al.* (2020) mencionado anteriormente, la duración de la estancia hospitalaria fue de 10 días para los pacientes con dosis altas y de 13 y 14 días para los pacientes con dosis bajas. El requerimiento de oxígeno pasó de cero y 15 L a cero para los pacientes de dosis alta y de 2 y 3 L a 2 y 7 L para los pacientes de dosis baja. Las fortalezas de este estudio incluyen que se utilizó una suplementación de vitamina D₃ en dosis altas y que se midieron los valores iniciales y posteriores a la suplementación para muchos parámetros. La principal limitación de este estudio para establecer conclusiones fue el número de pacientes incluido en este estudio, donde solo dos pacientes recibieron suplementos de vitamina D₃ en dosis altas.

En el estudio de Rastogi *et al.* (2020) se administró una dosis de 60.000 UI por día de colecalciferol en forma de nano-líquido o placebo a 40 pacientes con COVID asintomáticos o levemente sintomáticos con deficiencia de vitamina D. Se administró un suplemento de vitamina D hasta por 14 días hasta que se alcanzó un nivel de vitamina D en sangre de 50 ng/mL. Para el día 21, tres veces más pacientes en el grupo de vitamina D eran negativos para SARS-CoV-2 (62,5%) en comparación con

el grupo que recibió el placebo (20,8%) ($p < 0,018$, para la diferencia). Por lo tanto, este ensayo controlado aleatorio sugiere que la suplementación con vitamina D en pacientes con COVID asintomáticos o levemente sintomáticos con deficiencia de vitamina D ayuda a eliminar el virus más rápidamente.

En el estudio de Entrenas Castillo *et al.* (2020) se realizó un experimento clínico piloto aleatorizado en 76 pacientes hospitalizados con COVID-19, solo 50 pacientes recibieron cápsulas blandas de 0,532 mg de calcifediol el día del ingreso, luego 0,266 ng los días 3 y 7, y después semanalmente hasta el alta o ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Por lo tanto, aquellos en el grupo de tratamiento recibieron aproximadamente 130000 UI de vitamina D durante la primera semana, y posteriormente aproximadamente 33000 UI por semana. No se midieron las concentraciones séricas de 25(OH)D₃, pero la dosis de calcifediol en el grupo de tratamiento fue lo suficientemente alta como para aumentar la concentración de 25(OH)D₃ en aproximadamente 20 ng/mL. Cuarenta y nueve de los pacientes tratados con calcifediol no requirieron la unidad de cuidados intensivos, mientras que 13 de los 26 que no recibieron ese tratamiento sí requirieron la unidad de cuidados intensivos. Este estudio piloto demuestra que la administración de calcifediol puede mejorar el resultado clínico de los sujetos que requieren hospitalización por COVID-19.

En el estudio de Annweiler *et al.* (2020b) se incluyeron 77 pacientes hospitalizados por COVID-19 en una unidad geriátrica. Los grupos de intervención fueron los participantes suplementados regularmente con vitamina D durante el año anterior (Grupo 1) y los suplementados con vitamina D después del diagnóstico de COVID-19 (Grupo 2). El grupo de comparación incluyó a participantes que no habían recibido suplementos de vitamina D (Grupo 3). En el Grupo 1 ($n=29$), el 93,1% de los participantes con COVID-19 sobrevivieron el día 14, en comparación con el 81,2% de los supervivientes del Grupo 2 ($n=16$) y el 68,7% de los supervivientes del Grupo 3 ($n=32$). Únicamente el grupo 1 se asoció con COVID-19 menos grave. El principal hallazgo de este estudio cuasiexperimental es que, independientemente de todos los posibles factores de confusión medidos, la suplementación regular de vitamina D₃ se asoció con un COVID-19 menos grave y una mejor tasa de supervivencia en personas mayores hospitalizadas. La suplementación con 80,000 UI de vitamina D₃ después del diagnóstico de COVID-19 no se asoció con mejores resultados de COVID-19.

En el estudio de Annweiler *et al.* (2020a) se evaluaron residentes con COVID-19 de un hogar de adultos mayores en Francia que habían recibido suplementos de vitamina D₃ en bolo durante el COVID-19 o en el mes anterior. El 82,5% de los participantes en el grupo de intervención sobrevivió a COVID-19, en comparación con sólo el 44,4% en el grupo de comparación que no recibieron la suplementación. Los resultados anteriores mostraron que la suplementación en bolo de vitamina D₃ durante o justo antes del COVID-19 se asoció con un COVID-19 menos grave y una mejor tasa de supervivencia en personas mayores.

Finalmente, en otro estudio, un ensayo controlado aleatorio, doble ciego, multicéntrico, se administró una dosis única de 200000 UI de vitamina D₃ en 232 pacientes hospitalizados con COVID grave (Murai *et al.*, 2020). Estos individuos estaban en una etapa avanzada de la enfermedad, con un promedio de 10,2 días después del inicio de los síntomas. Es importante destacar que sus niveles de vitamina D basales promedio no eran deficientes, pero sí insuficientes. A pesar de esto, la ventilación mecánica se redujo a la mitad en el grupo de vitamina D (7%) en comparación con el placebo (14,4%), que apenas perdió significación estadística ($p=0,090$), los autores concluyen que suplementación con vitamina D₃ no confiere beneficios terapéuticos entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave.

En los estudios mencionados anteriormente los pacientes fueron suplementados antes de la enfermedad y durante pero con la enfermedad moderada o leve y este último estudio las pacientes desarrollaron una enfermedad más grave antes de recibir la suplementación lo que sugiere que una suplementación preventiva o temprana de vitamina D podría ser de mejor utilidad en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

Esta revisión narrativa examina la evidencia que indica que la suplementación con vitamina D podría desempeñar un papel importante en la reducción del riesgo, la gravedad y la muerte por infecciones, incluido la COVID-19. Los estudios descritos anteriormente prueban que la suplementación con vitamina D confirma su posibilidad de utilidad en pacientes con COVID-19.

8. Conclusiones

- La evidencia mostrada en este trabajo demostró que una deficiencia en el estado de la vitamina D conlleva a estar más expuestos a que se agrave la enfermedad de COVID-19.
- Así mismo la suplementación con vitamina D ayuda a contrarrestar las complicaciones por la COVID-19.

9. Perspectivas

Los estudios futuros deben incluir modelos experimentales para evaluar si la vitamina D puede alterar la replicación viral, bloquear las citocinas proinflamatorias o tener otros efectos relacionados con el SARSCoV2. Se podrían realizar más ensayos aleatorios y controlados con placebo para probar la hipótesis de si la vitamina D puede prevenir COVID- 19 ya que en la literatura se encuentran muy pocos de estos estudios. Se podrían incluir en aquellos ensayos, pacientes con deficiencia de vitamina D, para hacer más evidente el efecto en este padecimiento.

10. Bibliografía

- Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart A, Borregaard N, Modlin RL, Hewison M. 2009. Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *The Journal of Immunology* 182(7):4289-4295.
- Adegoke SA, Smith OS, Adekile AD, Figueiredo MS. 2017. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and inflammatory cytokines in paediatric sickle cell disease. *Cytokine* 96:87-93.
- Alavi NM, Khademalhosseini S, Vakili Z, Assarian F. 2019. Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition* 38(5):2065-2070.
- Ali N, 2020. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of Infection and Public Health* 13(10):1373-1380.
- Ali RM, Al-Shorbagy MY, Helmy MW, El-Abhar HS. 2018. Role of Wnt4/ β -catenin, Ang II/TGF β , ACE2, NF- κ B, and IL-18 in attenuating renal ischemia/reperfusion-induced injury in rats treated with Vit D and pioglitazone. *European Journal of Pharmacology* 831:68-76.
- Almeida Moreira Leal LK, Araújo Lima L, Alexandre de Aquino PE, Costa de Sousa JA, Jataí Gadelha CV, Felício Calou IB, Pereira Lopes MJ, Viana Lima FA, Tavares Neves KR, Matos de Andrade G, de Barros Viana GS. 2020. Vitamin D (VD3) antioxidative and anti-inflammatory activities: Peripheral and central effects. *European Journal of Pharmacology* 879:173099.
- Alonso MA, Mantecón L, Santos F. 2019. Vitamin D deficiency in children: a challenging diagnosis! *Pediatric Research* 85(5):596-601.
- Álvarez-López JA y García-Contreras AI. 2020. Vitamina D y la pandemia por COVID-19. *Revista Mexicana de Endocrinología, Metabolismo & Nutrición* 7:95-101.
- Ambati M, Rani KR, Reddy PV, Suryaprasanna J, Dasari R, Gireddy H. 2017. Evaluation of oxidative stress in chronic periodontitis patients following systemic antioxidant supplementation: A clinical and biochemical study. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine* 8(1):99-103.
- Annweiler C, Hanotte B, l'Eprevier CG, Sabatier JM, Lafaie L, Célarier T. 2020a. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 204:105771.

- Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, Annweiler C. 2020b. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients* 12(11):3377.
- Assadiasl S, Fatahi Y, Zavvar M, Nicknam MH. 2020. COVID-19: Significance of antibodies. *Human Antibodies* 28(4):287-297.
- Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. 2021. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *Journal of Hepatology* 74(1):168-184.
- Aygun H. 2020. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 393(7):1157-1160.
- Beyhan-Sagmen S, Baykan O, Balcan B, Ceyhan B. 2017. Association Between Severe Vitamin D Deficiency, Lung Function and Asthma Control. *Archivos de Bronconeumología* 53(4):186-191.
- Bhargava P, Fitzgerald KC, Calabresi PA, Mowry EM. 2017. Metabolic alterations in multiple sclerosis and the impact of vitamin D supplementation. *Journal of Clinical Investigation Insight* 2(19):e95302.
- Bhargava P, Steele SU, Waubant E, Revirajan NR, Marcus J, Dembele M, Cassard SD, Hollis BW, Crainiceanu C, Mowry EM. 2016. Multiple sclerosis patients have a diminished serologic response to vitamin D supplementation compared to healthy controls. *Multiple Sclerosis: clinical and laboratory research* 22(6):753-60.
- Bilezikian JP, Daniel Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, Madhavan MV, Nair N, Babalyan V, Hutchings N, Napoli N, Accili D, Binkley N, Landry DW, Giustina A. 2020. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *European journal of endocrinology* 183(5):R133-R147.
- Bouillon R. 2016. Chapter 59 - Vitamin D: From Photosynthesis, Metabolism, and Action to Clinical Applications. *Endocrinology: Adult and Pediatric (Seventh Edition)*, Pages 1018-1037.
- Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, Fleece D, Bromberg M, Criner GJ. 2020. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Annals of the rheumatic diseases* 80:88-95.
- Cepeda JS, Zenteno DA, Fuentes CS, Bustos R. 2019. Vitamin D and Pediatrics Respiratory Diseases. *Revista Chilena de Pediatría* 90(1):94-101.

- Charoenngam N y Holick MF. 2020. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients* 12(7):2097.
- Chen J, Zhang ZZ, Chen YK, Long QX, Tian WG, Deng HJ, Hu JL, Zhang XX, Pu L, Xiang JL, Wang DX, Hu P, Zhou FC, Li ZJ, Xu HM, Cai XF, Wang DQ, Hu Y, Tang N, Liu BZ, Wu GC, Huang AL. 2020. The clinical and immunological features of pediatric COVID-19 patients in China. *Genes & diseases*, doi: 10.1016/j.gendis.2020.03.008.
- Chen WR, Liu ZY, Shi Y, Yin DW, Wang H, Sha Y, Chen YD. 2014. Vitamin D and nifedipine in the treatment of Chinese patients with grades I-II essential hypertension: a randomized placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 235(1):102-9.
- Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NO, Li T, Margolick JB, Pawelec G, Leng SX. 2021. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing research reviews* 65:101205.
- Chilamakuri R, Agarwal S. 2021. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells* 10(2):206.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. 2016. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological reviews* 96(1):365-408.
- Colotta F, Jansson B, Bonelli F. 2017. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *Journal of autoimmunity* 85:78-97.
- Dankers W, Davelaar N, van Hamburg JP, van de Peppel J, Colin EM, Lubberts E. 2019. Human Memory Th17 Cell Populations Change into Anti-inflammatory Cells with Regulatory Capacity upon Exposure to Active Vitamin D. *Frontiers in Immunology* 10:1504.
- DiNicolantonio JJ y H O'Keefe J. 2021. Magnesium and Vitamin D Deficiency as a Potential Cause of Immune Dysfunction, Cytokine Storm and Disseminated Intravascular Coagulation in covid-19 patients. *Missouri medicine* 118(1):68-73.
- Dobson R, Cock HR, Brex P, Giovannoni G. 2018. Vitamin D supplementation. *Practical Neurology* 18(1):35-42.
- Dzik KP, Kaczor JJ. 2019. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *European Journal of Applied Physiology* 119(4):825-839.

- Ebadi M y Montano-Loza AJ. 2020. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *European journal of applied physiology* 74(6):856-859.
- Eckard AR, O'Riordan MA, Rosebush JC, Lee ST, Habib JG, Ruff JH, Labbato D, Daniels JE, Uribe-Leitz M, Tangpricha V, Chahroudi A, McComsey GA. 2018. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. *Antivir Ther* 23(4):315-324.
- Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, Quesada Gomez JM. 2020. "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". *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 203:105751.
- Farhangi MA, Mesgari-Abbasi M, Hajiluiian G, Nameni G, Shahabi P. 2017. Adipose Tissue Inflammation and Oxidative Stress: the Ameliorative Effects of Vitamin D. *Inflammation* 40(5):1688-1697.
- Fathi N, Ahmadian E, Shahi S, Roshangar L, Khan H, Kouhsoltani M, Dizaj SM, Sharifi S. 2019. Role of Vitamin D and Vitamin D Receptor (VDR) in Oral Cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy* 109:391-401.
- Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa DM. 2018. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Annals of nutrition & metabolism* 72(2):87-95.
- Gilaberte Y. 2019. The Importance of Vitamin D. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 110(4):257-258.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. 2020. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 12(4):988.
- Gruber-Bzura BM. 2018. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *International Journal of Molecular Sciences* 19(8):2419.
- Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. 2020. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations. *Clinical Infectious Diseases* 71(15):870-874.
- Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, Jani BD, Welsh P, Mair FS, Gray SR, O'Donnell CA, Gill JM, Sattar N, Pell JP. 2020.

- Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes & Metabolic Syndrome* 14(4):561-565.
- Heidari H, Amani R, Feizi A, Askari G, Kohan S, Tavasoli P. 2019. Vitamin D Supplementation for Premenstrual Syndrome-Related inflammation and antioxidant markers in students with vitamin D deficient: a randomized clinical trial. *Scientific Reports* 9(1):14939.
- Heine G, Niesner U, Chang HD, Steinmeyer A, Zügel U, Zuberbier T, Radbruch A, Worm M. 2008. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. *European Journal of Immunology* 38(8):2210-2218.
- Herr C, Shaykhiev R, Bals R. 2007. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opinion on Biological Therapy* 7(9):1449-61.
- Higdon J. 2017. Vitamina D. Instituto Linus Pauling. Oregon. [30/03/2021] Obtenido de <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-D>
- Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. 1989. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 2:1104-1105.
- Holick MF. 2017. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 18(2):153-165.
- Hornsby E, Pfeffer PE, Laranjo N, Cruikshank W, Tuzova M, Litonjua AA, Weiss ST, Carey VJ, O'Connor G, Hawrylowicz C. 2018. Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141(1):269-278.
- Hossein-nezhad A, Holick MF. 2013. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clinic proceedings* 88(7):720-55.
- Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, Shimohama S, Akaike A. 2001. Protective effects of 1 alpha,25-(OH)(2)D(3) against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology* 40(6):761-71.
- Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. 2020. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Scientific Reports* 10(1):20191.
- Jain SK, Parsanathan R, Achari AE, Kanikarla-Marie P, Bocchini Jr JA. 2018. Glutathione Stimulates Vitamin D Regulatory and Glucose-Metabolism Genes, Lowers Oxidative Stress and Inflammation, and Increases 25-Hydroxy-Vitamin

- D Levels in Blood: A Novel Approach to Treat 25-Hydroxyvitamin D Deficiency. *Antioxidants & Redox Signaling* 29(17):1792-1807.
- Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. 2017. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients* 9(4):328.
- Jeon J y Shin EA. 2018. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental & Molecular Medicine* 16;50(4):20.
- Karau PB, Kirna B, Amayo E, Joshi M, Ngare S, Muriira G. 2019. The prevalence of vitamin D deficiency among patients with type 2 diabetes seen at a referral hospital in Kenya. *The Pan African Medical Journal* 34:38.
- Karimi S, Tabataba-Vakili S, Yari Z, Alborzi F, Hedayati M, Ebrahimi-Daryani N, Hekmatdoost A. 2019. The effects of two vitamin D regimens on ulcerative colitis activity index, quality of life and oxidant/anti-oxidant status. *Nutrition Journal* 18(1):16.
- Kaufer-Horwitz M y Pérez-Lizaur AB. 2015. *Nutriología Médica*. 4ª edición. Medica Panamericana.
- Kim KD, Hwang I, Ku KB, Lee S, Kim SJ, Kim C. 2020. Progress and Challenges in the Development of COVID-19 Vaccines and Current Understanding of SARS-CoV-2- Specific Immune Responses. *Journal of Microbiology and Biotechnology* 30(8):1109-1115.
- Lau FH, Majumder R, Radbeh T, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, Greiffenstein P. 2020. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *MedRxiv* Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20075838> [En prensa]
- Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. 2004. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin–angiotensin system and blood pressure. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 89:387-392
- Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, Simsek S. 2017. Vitamin D and type 2 diabetes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 173:280-285.
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MR, Schaubert J, Wu K, Meinken M, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. 2006. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 311(5768):1770-1773.

- Liu W, Zhang L, Xu HJ, Li Y, Hu CM, Yang JY, Sun MY. 2018. The Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D in Tumorigenesis. *International Journal of Molecular Sciences* 19(9):2736.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. 2020. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395(10224):565-574.
- Maestro MA, Molnár F, Carlberg C. 2019. Vitamin D and Its Synthetic Analogs. *Journal of Medicinal Chemistry* 62(15):6854-6875.
- Mahdavi AM. 2020. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID-19. *Reviews in Medical Virology* 30(5):e2119.
- Manoy P, Yuktanandana P, Tanavalee A, Anomasiri W, Ngarmukos S, Tanpowpong T, Honsawek S. 2017. Vitamin D Supplementation Improves Quality of Life and Physical Performance in Osteoarthritis Patients. *Nutrients* 9(8):799.
- Martín Giménez VM, Inserra F, Tajer CD, Mariani J, Ferder L, Reiter RJ, Manucha W. (2020). Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sciences*, 254:117808.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Janssens W, Jensen ME, Kerley CP, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA, Griffiths CJ, Hooper RL. 2019. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technology Assessment* 23(2):1-44.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson Jr. S, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo Jr. CA. 2017. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections:

- systematic review and meta-analysis of individual participant data. *British Medical Journal* 356:i6583.
- Martínez-Zavala N, López-Sánchez GN, Vergara-Lopez A, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Nuño-Lámbarri N. 2020. Vitamin D deficiency in Mexicans have a high prevalence: a cross-sectional analysis of the patients from the Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. *Archives of Osteoporosis* 15(1):88.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Rachel S, Tattersall RS, Jessica J, Manson JJ. 2020. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395(10229):1033-1034.
- Mercola J, Grant WB, Wagner CL. 2020. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and its Severity. *Nutrients* 12(11):3361.
- Mihoubi E, Raache R, Amroun H, Azzouz M, Galleze A, Zaabat N, Aissou A, Ferhat A, Guettaf-Sadi H, Boutemour A, Aoudia Z, Boudiba A, Touil-Boukoffa C, Abbadi MC, Attal N. 2019. Metabolic Imbalance and Vitamin D Deficiency in Type 1 Diabetes in the Algerian Population. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets* 19(8):1172-1176.
- Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. 2020. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathogens* 16(9):e1008874.
- Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, Elshazli RM, Jardak C, Sultana N, Youssef MR, Omar M, Attia AS, Fawzy MS, Killackey M, Kandil E, Duchesne J. 2021. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology* 93(2):733-740.
- Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, Silva CBR, Franco AS, Macedo MB, Dalmolin HHH, Baggio J, Balbi GGM, Reis BZ, Antonangelo L, Caparbo VF, Gualano B, Pereira RMR. 2020. Effect of Vitamin D3 Supplementation vs Placebo on Hospital Length of Stay in Patients with Severe COVID-19: A Multicenter, Double-blind, Randomized Controlled Trial. *MedRxiv*. doi: 10.1101/2020.11.16.20232397 [En prensa]
- Ohaegbulam KC, Swalih M, Patel P, Smith MA, Perrin R. 2020. Vitamin D Supplementation in COVID-19 Patients: A Clinical Case Series. *American journal of therapeutics* 27(5):e485-e490.
- Orrù B, Szekeres-Bartho J, Bizzarri M, Spiga AM, Unfer V. 2020. Inhibitory effects of Vitamin D on inflammation and IL-6 release. A further support for COVID-19

- management? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 24(15):8187-8193.
- Pfotenhauer KM, Shubrook JH. 2017. Vitamin D Deficiency, Its Role in Health and Disease, and Current Supplementation Recommendations. *The Journal of the American Osteopathic Association* 117(5):301-305.
- Pike JW y Christakos S. 2017. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 46(4):815-843.
- Pincikova T, Paquin-Proulx D, Sandberg JK, Flodström-Tullberg M, Hjelte L. 2017. Vitamin D treatment modulates immune activation in cystic fibrosis. *Clinical and Experimental Immunology* 189(3):359-371.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W. 2020. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases* 71:762-768.
- Rai V y Agrawal DK. 2017. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinology and Metabolism clinics of North America* 46(4):1039-1059.
- Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, Puri GD, Malhotra P. 2020. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate Medical Journal* doi: [10.1136/postgradmedj-2020-139065](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139065) [En prensa].
- Rodríguez Tort A, Montelongo Mercado EA, Martínez-Cuazitl A, Puente Nieto AV, Reyéz Pérez RA. 2020. La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. *Revista de Sanidad Militar* 74:106-113.
- Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. 2010. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One* 5(6):e11088.
- Sahota O. 2014. Understanding vitamin D deficiency. *Age and ageing* 43(5):589-91.
- Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. 2018. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* 10(11):1656.
- Sharifi A, Vahedi H, Nedjat S, Rafiei H, Hosseinzadeh-Attar MJ. 2019. Effect of single-dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: a randomized placebo-controlled trial. *APMIS* 127(10):681-687.

- Sharma S, Kumar A, Choudhary A, Sharma S, Khurana L, Sharma N, Kumar V, Bisht A. 2020. Neuroprotective Role of Oral Vitamin D Supplementation on Consciousness and Inflammatory Biomarkers in Determining Severity Outcome in Acute Traumatic Brain Injury Patients: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Clinical drug investigation* 40(4):327-334.
- Shedeed SA. 2012. Vitamin D supplementation in infants with chronic congestive heart failure. *Pediatric Cardiology* 33(5):713-9.
- Sizar O, Khare S, Goyal A, Bansal P, Givler A. 2020. Vitamin D Deficiency. StatPearls [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
- Skaaby T, Thuesen BH, Linneberg A. 2017. Vitamin D, Cardiovascular Disease and Risk Factors. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 996:221-230.
- Slominski RM, Stefan J, Athar M, Holick MF, Jetten AM, Raman C, Slominski AT. 2020. COVID-19 and Vitamin D: A lesson from the skin. *Experimental Dermatology* 29(9):885-890.
- Teijón JM, Blanco MD, Olmo RM, Posada P, Teijón C, Vullarino A. 2017. *Fundamentos de Bioquímica Metabólica*. 4ª edición. Madrid: Tébar Flores.
- Tønnesen R, Hovind PH, Jensen LT, Schwarz P. 2016. Determinants of vitamin D status in young adults: influence of lifestyle, sociodemographic and anthropometric factors. *BMC Public Health* 16:385.
- Trehan N, Afonso L, Levine DL, Levy PD. 2017. Vitamin D Deficiency, Supplementation, and Cardiovascular Health. *Critical Pathways in Cardiology* 16(3):109-118.
- Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, Suwaidi HA, Al-Marzouqi AHH, Eldin AK, Alsabeeha N, Adrian TE, Stefanini C, Nowotny N, Alsheikh-Ali A, Senok AC. 2020. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. *Viruses* 12(5):526.
- Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MN, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. 2020. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate Medical Journal* 96(1142):753-758.
- Uwitonze AM, Razzaque MS. 2018. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *The Journal of the American Osteopathic Association* 118(3):181-189.

- Verdoia M y De Luca D. 2021. Potential role of hypovitaminosis D and vitamin D supplementation during COVID-19 pandemic. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians* 114(1):3-10.
- Vranić L, Mikolašević I, Milić S. 2019. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Kaunas)* 55(9):541.
- Watanabe Ishikawa LL, Colavite PM, de Campos Fraga-Silva TF, Nishiyama Mimura LA, Donegá França TG, Zorzella-Pezavento SFG, Chiuso-Minicucci F, Doddi Marcolino L, Penitenti M, Valerio Ikoma MR, Sartori A. 2017. Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 52(3):373-388.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Sharon J, Peacock SJ, Prescott HC. 2020. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Journal of the American Medical Association* 324(8):782-793.
- Xie J, Ding C, Li J, Wang Y, Guo H, Lu Z, Wang J, Zheng C, Jin T, Gao Y, He H, 2020. Characteristics of patients with coronavirus disease (COVID-19) confirmed using an IgM-IgG antibody test. *Journal of Medical Virology* 92(10):2004-2010.
- Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. 2017. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Molecular Medicine Reports* 16:7432-8.
- Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, Reeves ME, Xiao J, Lacy C, Lau E, Cao H. 2020. The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *Journal of Translational Medicine* 18(1):322.
- Yancy CW. 2020. COVID-19 and African Americans. *Journal of the American Medical Association* 323:1891.
- Yehia BR, Winegar A, Fogel R, Fakih M, Ottenbacher A, Jesser C, Bufalino A, Huang RH, Cacchione J. 2020. Association of Race With Mortality Among Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at 92 US Hospitals. *Journal of the American Medical Association Network Open* 3:e2018039.
- Zanuy MV y Carranza FH. 2007. Metabolism, endogenous and exogenous sources of vitamin D. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas* 16(4):63-70.

Zmijewski MA. 2019. Vitamin D and Human Health. *International Journal of Molecular Sciences* 20(1):145.