



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN
ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



REVISIÓN

El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisorio para prevenir o tratar la infección por COVID-19

José Luis Mansur^a, Carlos Tajer^b, Javier Mariani^b, Felipe Inserra^c, León Ferder^c
y Walter Manucha^{d,e,*}

^a Centro de Endocrinología y Osteoporosis, La Plata, Buenos Aires, Argentina

^b Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Buenos Aires, Argentina

^c Universidad Maimónides, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^d Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU), CCT-Mendoza, CONICET, Mendoza, Argentina

^e Laboratorio de Farmacología Experimental, Básica y Traslacional, Área de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

Recibido el 23 de abril de 2020; aceptado el 18 de mayo de 2020

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Vitamina D;
Sistema
renina-angiotensina-
aldosterona;
Efectos
antiinflamatorios;
Acciones
inmunomoduladoras;
Prevención;
Tratamiento

Resumen Si bien carecemos de suficiente evidencia que justifique suplementar con vitamina D en la prevención y/o tratamiento de la infección por COVID-19, a la fecha resulta cada vez más factible que esta hipótesis sea válida. Dos mecanismos básicos generales deberían ser considerados. Uno sería la acción antiinfecciosa e inmunomoduladora que ejerce mejorando las barreras intercelulares por estímulo de la inmunidad innata, así también por modulación de la inmunidad adaptativa. También, la vitamina D reduce la producción de citoquinas inflamatorias como IL-2 e interferón gamma (INF- γ). Más recientemente se han demostrado múltiples efectos pleiotrópicos sobre las acciones de la vitamina D a nivel antiinflamatorio e inmunomodulador. Esto explica resultados positivos en estudios con influenza, coronavirus y otras infecciones respiratorias. Se ha descrito relación inversa entre niveles séricos de vitamina D y prevalencia de patología infecciosa respiratoria. De interés, otro abordaje mecanístico responde a considerar la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que se exacerba en la infección por COVID-19 debido a que el virus se une a la enzima ECA2, quedando disponible más angiotensina II para causar daño. La vitamina D inhibe mediadores del SRAA —presente en todas las células del organismo—, y al inhibir la actividad ECA y aumentar la ECA2, disminuye los niveles de angiotensina II. Presentamos estudios con propuestas de dosis recomendadas de vitamina D, y aunque no quede concretada una única guía, los posibles beneficios son promisorios. Finalmente, el propósito de la presente revisión es compartir esta idea con profesionales de la salud para encender el debate y llamar a la reflexión crítica, de modo tal que se pueda contribuir con

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: wmanucha@yahoo.com.ar (W. Manucha).

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.05.003>

0214-9168/© 2020 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Mansur JL, et al. El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisorio para prevenir o tratar la infección por COVID-19. Clin Investig Arterioscler. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.05.003>

KEYWORDS

COVID-19;
Vitamin D;
Renin-angiotensin-
aldosterone system;
Anti-inflammatory
effects;
Immuno-modulating
actions;
Prevention;
Treatment

el emprendimiento de diseños clínicos adecuados para validar los beneficios de utilizar altas dosis de vitamina D en beneficio de la salud pública, sobre todo en tiempos de esta emergencia por COVID-19.

© 2020 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection

Abstract Although we lack enough evidence to justify supplementing with vitamin D in the prevention and treatment of COVID-19 infection, it is increasingly feasible that this hypothesis is valid. Two general underlying mechanisms should be considered. One would be the anti-infectious and immunomodulatory action that it exerts by improving intercellular barriers by stimulating innate immunity, as well as by modulating adaptive immunity. Also, vitamin D reduces the production of inflammatory cytokines, such as IL-2 and interferon-gamma (INF- γ). More recently, multiple pleiotropic effects have been demonstrated on the actions of vitamin D at the anti-inflammatory and immunomodulatory level with positive results in studies with influenza, coronavirus, and other respiratory infections. An inverse relationship between serum vitamin D levels and the prevalence of the respiratory infectious disease has been described. Of interest, another mechanistic approach responds to considering the inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which is exacerbated in COVID-19 infection because the virus binds to the enzyme ACE2, making more angiotensin II available to cause damage. Vitamin D inhibits mediators of RAAS — present in all cells of the body — and by inhibiting ACE activity and increasing ACE2, it lowers angiotensin II levels. We present studies with proposals for recommended doses of vitamin D, and although a single guideline is not specified, the possible benefits are promising. Finally, the purpose of this review is to share this idea with health professionals to ignite the debate and call for critical reflection, so that it can contribute to the undertaking of more and better clinical designs to validate the benefits of using high doses of vitamin D for the benefit of public health and especially in times of crisis for COVID-19.

© 2020 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los últimos meses se han implementado múltiples estrategias terapéuticas —algunas con base científica y otras hasta empíricas— para el abordaje de la afectación pandémica por COVID-19 y que incluyen fármacos antirretrovirales, corticoides, inmunomoduladores, entre otros. De interés, los tratamientos empíricos tienen su base racional debido a la urgencia del caso y también a la falta de evidencia clínico-farmacológica para la COVID-19. No obstante, resulta clave recordar que el empirismo enfatiza el papel de la experiencia y la evidencia y, por lo tanto, construye tarde o temprano al rigor de la evidencia médica o medicina basada en la evidencia. En este sentido, a la fecha, carecemos de suficiente evidencia (varios estudios clínicos) que avale los beneficios de implementar altas dosis de vitamina D en la población y/o en pacientes expuestos al SARS-CoV-2. Sin embargo, la validación de la hipótesis parece cada vez más próxima.

En rigor, es conocido que los receptores de vitamina D (VDR) existieron en organismos muy primitivos que carecían de un sistema dérmico apropiado para sintetizar su ligando específico, la vitamina D. También, estos organismos carecían de aparatos como el osteoarticular, cardiovascular,

riñones e inclusive pulmones¹. Consecuentemente surge el planteamiento de cuál sería su propósito, y una primera aproximación de respuesta sería la de formar parte de un complejo sistema de defensa. Los VDR fueron originalmente descritos dentro de las células a nivel citoplasmático, pero luego y de especial interés, también se los halló en algunas organelas fundamentales como las mitocondrias^{2,3}. Esta inédita localización reforzó la noción de efectos no genómicos para la vitamina D, sobre todo si consideramos que sus acciones más conocidas (tanto genómicas como no genómicas) son el producto de la interacción hormona-receptor a nivel citoplasmático. Esta unión que sufre regulación forma un complejo factor de transcripción que, translocado al núcleo celular, produce la modulación de múltiples genes mediadores del metabolismo fosfocálcico^{4,5}.

Para destacar, más de dos décadas atrás fue descrita una diversidad de acciones para la vitamina D que incluían tanto las relacionadas con el metabolismo fosfocálcico como otras «pleiotrópicas» y que incluían la inhibición de la proliferación de células cancerosas, efectos sobre la secreción hormonal y supresión de la proliferación de células T, así como también la modulación de ciertas citocinas⁶. En este sentido, más recientemente se demostró que la vitamina D y

sus metabolitos participan activamente en la regulación de las respuestas inmunes innatas y adaptativas, por lo que su deficiencia se asocia con una serie de infecciones autoinmunes y alérgicas⁷. Estos hallazgos justifican las elucubraciones sobre los antecedentes evolutivos y dan soporte a la idea de que probablemente su rol primario sea el de defensa celular y tisular a través de mecanismos inmunológicos y/o la regulación de procesos inflamatorios. Adicionalmente, la evolución también le permitió interactuar con otros sistemas fundamentales en el mantenimiento de la homeostasis celular. Así, la vitamina D se contrapone y/o modula las vías de señalización de otro sistema ancestral, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), caracterizado por regular el medio interno y la hemodinamia en organismos superiores, pero y de central interés para la presente revisión, también funciona como un complejo sistema proinflamatorio¹. Por ello, no resulta casual que la mayoría de las células de mamíferos expresen tanto VDR como receptores y enzimas del SRAA. La vitamina D, sus metabolitos y receptores por un lado, y el SRAA por el otro, representarían las dos caras de una misma moneda —el mantenimiento del delicado equilibrio de defensa celular—, siendo mediadores de procesos proinflamatorios y antiinflamatorios.

Paralelamente, a la existencia de VDR en casi todas las células del organismo, y no solo a nivel renal, también se ha demostrado la presencia de la enzima 1- α -hidroxilasa, lo que sugiere cierta independencia entre los niveles circulantes de vitamina D respecto de los niveles intracelulares⁸. Este concepto complejiza la comprensión sobre el valor diagnóstico/pronóstico de las determinaciones de vitamina D circulante y su posible implicación en enfermedades no clásicamente relacionadas con la vitamina D como el cáncer, la esclerosis múltiple y la preeclampsia, entre otras⁹.

Acciones de la vitamina D vinculadas al eje infección, inflamación, respuesta inmune y lesión de órganos blanco

Vitamina D como hormona antiinfecciosa e inmunomoduladora

Como previamente fuera mencionado, la vitamina D puede disminuir el riesgo de infecciones por diversos mecanismos, que incluyen el de participar en la integridad de una barrera física y mejorar la inmunidad innata celular y/o la adaptativa¹⁰.

El efecto de barrera se ejercería mediante la estimulación de genes que codifican proteínas relacionadas con la integridad y las uniones celulares tales como ocludina (uniones estrechas), conexina 43 (uniones gap) y caderina E (uniones adherentes)¹¹. Al respecto, cabe aclarar que en general los virus alteran la integridad de esas barreras, lo que aumenta su grado de infectividad¹², y por ello resulta promisoría la actividad de mantener íntegra la barrera celular demostrada para la vitamina D.

Por otro lado, y con relación al sistema inmune propiamente dicho, se ha podido establecer que células especializadas en defensa como macrófagos, monocitos, células dendríticas, linfocitos T y B expresan VDR y enzimas para la síntesis de vitamina D^{13,14}. El estímulo que ejerce la vitamina D sobre la inmunidad innata celular se

realiza mediante la inducción de péptidos antimicrobianos como catelicidina y beta-2-defensina. Catelicidina altera las membranas y actúa sobre bacterias, virus, hongos y hasta el bacilo de Koch; además, contribuye a disminuir la denominada «tormenta de citoquinas» que ocurre en infecciones virales severas como las descritas para COVID-19¹⁵, inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias de células Th1 como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón gamma (INF- γ)¹⁶. Por su parte, el péptido humano beta-2-defensina es producido por células epiteliales y presenta una potente actividad antimicrobiana contra bacterias gramnegativas y *Candida*, lo que ha permitido postular que beta-2-defensina podría contribuir a reducir la frecuencia de infecciones en la piel y —de interés para esta revisión— en el tejido pulmonar¹⁷.

Con relación a la vitamina D y su acción sobre la inmunidad adaptativa, esta se realiza por supresión de las respuestas mediadas por células T helper tipo 1 (Th1), reduciendo la producción de las citoquinas proinflamatorias como interleucina-2 (IL-2) e INF- γ ¹⁸. Asimismo, promueve la producción de citoquinas antiinflamatorias por las células Th2, colaborando con la inhibición de Th1, y la inducción de células regulatorias T.

En consideración de los antecedentes citados, resulta oportuno mencionar que múltiples estudios han podido demostrar que las personas con enfermedades crónicas tienen menores niveles de vitamina D en relación con los sujetos sanos. Inclusive se ha discutido si el déficit es causa o consecuencia de estas afecciones (la vitamina D puede ser consumida en su papel de defensa frente a la injuria). No obstante, lo que resulta contundente a la luz de la evidencia es que existe una fuerte asociación entre el déficit y la presencia de enfermedades no clásicas para el espectro de la vitamina D. Con respecto a los estudios de suplementación contra placebo, son escasos y la mayoría de ellos fueron realizados con dosis bajas, durante lapsos de tiempo breve, o en sujetos saludables con valores normales de vitamina D. Estos diseños difícilmente pudieron establecer beneficios, mientras que, como era de suponer, no demostraron diferencias y/o algún beneficio al comparar individuos de condiciones semejantes^{19,20}. Sin embargo, se ha reportado relación inversa entre el status de la vitamina D y la ocurrencia de diversas enfermedades virales (dengue, hepatitis, herpes virus, influenza, virus sincitial respiratorio, rotavirus, infecciones del tracto respiratorio alto, entéricas, urinarias, neumonía, otitis media, vaginitis, sepsis, hepatitis y VIH²¹).

Vitamina D e infecciones virales

Gripe (influenza estacional)

El virus de la influenza afecta al tracto respiratorio por infección viral directa o por daño a la respuesta del sistema inmune. Además, se ha reportado que un tercio de los pacientes hospitalizados con influenza confirmada desarrollan neumonía, y esto fue más prevalente en niños y ancianos, o en pacientes pulmonares crónicos, cardíacos, fumadores o inmunocomprometidos²². Se conoce que la supervivencia del virus es mayor en las estaciones con bajas temperaturas, pero además se ha sugerido que el aumento de la incidencia en invierno puede responder también a

la menor radiación solar y, consecuentemente, a un inferior nivel de vitamina D²³. Luego, y como resultado de un pobre nivel de vitamina D, serían sintetizados menos péptidos endógenos con propiedades antibióticas (defensinas y catelicidinas) como los citados previamente. Al respecto, la producción de catelicidina es dosis-dependiente del nivel de vitamina D. Más específicamente, se estableció que 30 ng/ml de vitamina D son requeridos como mínimo para la óptima inducción de catelicidina²⁴. Este mismo nivel de vitamina D fue establecido como valor de corte (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) para menor incidencia de infecciones respiratorias altas²⁵.

Posteriormente, en 2018 se revisó el rol de la vitamina D en la influenza, y como resultado del análisis en estudios de suplementación contra placebo, utilizando distintas metodologías y posologías, se pudieron establecer resultados positivos en la mayoría de ellos²⁶⁻²⁸. Además, el estudio GrassrootsHealth, basado en cuestionarios a 12.605 participantes donde se confrontaba la presencia o no de síndrome gripal en los últimos 6 meses y medición de vitamina D, estableció que los individuos con niveles del orden de los 60 ng/ml de vitamina D o valores superiores presentaron un riesgo un 43% menor de enfermedades como influenza en relación con los que tenían valores iguales o inferiores a 20 ng/ml ($p < 0,0001$)²⁹ (<https://www.grassrootshealth.net/project/our-scientists/>).

Infecciones por coronavirus

Los virus como influenza y coronavirus producen infecciones especialmente en invierno, pudiendo ser particularmente graves y hasta mortales por neumonías. Así, durante la actual pandemia por COVID-19 se ha postulado una promisoriosa hipótesis sobre mayor casuística y muertes en regiones donde el nivel promedio de vitamina D resulta bajo³⁰. En acuerdo, durante el invierno chino los casos fatales fueron mayores a mayor edad (14,8% para individuos de 80 años o más), más en hombres que en mujeres (2,8% vs. 1,7%) y más frecuente con comorbilidades (mayor edad, más enfermedades crónicas).

Pero también existen otras variables de interés para analizar, como la étnica. Actualmente las tasas de morbi-mortalidad por COVID-19 en individuos afroamericanos o negros son las más altas en muchos lugares del mundo. Específicamente, una encuesta sobre la comunidad estadounidense y la Universidad Johns Hopkins indicó que la tasa de infección es más del triple y la tasa de mortalidad es 6 veces más alta en los condados con predominio de personas negras que en aquellos con mayorías blancas³¹. Cabe destacar que si bien este hallazgo podría responder a múltiples factores confundidores, como la variable socioeconómica, resulta innegable el dato objetivo de saber que los afroamericanos presentaban niveles séricos bajos de vitamina D respecto a la población de raza blanca³². Destaca el hecho que dentro de la etnia afroamericana se pudo establecer una mayor casuística en estados con menor exposición solar y con más frío.

En consecuencia, la línea de razonamiento nos orienta a inferir que en todos los casos donde existan niveles de vitamina D bajos o muy bajos se verán favorecidos los mecanismos mediante los cuales virus como el de la influenza y el coronavirus podrán alterar con mayor facilidad el epitelio

pulmonar a través de una mayor producción de citocinas Th1 como parte de la respuesta inmune innata a la propia infección viral¹⁶. Del mismo modo, bajos niveles de vitamina D favorecerían la liberación de $\text{INF-}\gamma$ ¹⁸, resultando en última instancia responsable de la injuria en la fase tardía de la patología por SARS-CoV-2³³. Aquí la denominada «tormenta de citoquinas», favorecida por el déficit de vitamina D, complicará aún más estas infecciones virales, como lo reportado para COVID-19, donde se producen verdaderos estallidos de las citocinas Th2 (IL-4 e IL-10)¹⁵.

No obstante los recientes hallazgos sobre posibles efectos antivirales de la vitamina D, sus complejos mecanismos aún resultan poco conocidos en profundidad. Esto responde a la intrincada relación establecida entre las infecciones virales y la vitamina D, que incluye, entre otros factores, la inducción del estado antivírico, las características inmunorreguladoras funcionales, la interacción con factores celulares y virales, la inducción de autofagia y apoptosis, alteraciones genéticas y epigenéticas. Al parecer la vitamina D interfiere de manera transitoria en las vías de señalización intracelular viral, provocando un efecto modulador esencial en la transcripción del gen viral²¹.

Acciones antiinflamatorias y antioxidantes de la vitamina D a nivel pulmonar

Las células epiteliales pulmonares tienen una alta expresión de la enzima 1- α -hidroxilasa, lo que permite la síntesis local de 1,25-dihidroxitamina D, la forma más activa de vitamina D, también llamada calcitriol. El calcitriol inhibe la producción y la secreción de muchas citocinas de las células del músculo liso bronquial, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, RANTES (regulador en la activación de células T normales expresadas y secretadas) y metaloproteinasas de matriz, lo que conduce a una reducción de la proliferación y de la inflamación en las células del músculo liso pulmonar. La vitamina D estimula la síntesis de IL-10 por las células CD4+, CD25+, Foxp3+ y T-reguladoras. Al mismo tiempo inhibe la activación de las células dendríticas regulando negativamente la expresión de CD80/86 y CD40. Además, y como previamente se hiciera mención, la vitamina D estimula la expresión de catelicidina y muchas otras moléculas antiinfecciosas^{34,35}.

La suplementación con 1,25-dihidroxitamina D suprime el reclutamiento de eosinófilos y linfocitos en las vías respiratorias, disminuye la producción de IL-4 de las células T e inhibe la migración de las células T atenuando la respuesta inflamatoria³⁶. Además funciona como adyuvante para otras terapias, como la inmunoterapia contra alérgenos³⁷. La administración simultánea de vitamina D y dexametasona en pacientes asmáticos resistentes a los esteroides aumentó la síntesis de IL-10 a niveles similares a los encontrados en pacientes sensibles a los esteroides tratados solo con dexametasona³⁸.

También se ha descrito la reducción significativa de los niveles séricos de IgE y eotaxina en un modelo de asma por el tratamiento con vitamina D³⁹. Además, disminuyó la infiltración de células inflamatorias en las vías respiratorias, los niveles séricos de IL-6, el $\text{TNF-}\alpha$ y la IL-1 β , así como también la expresión de la proteína apoptótica asociada a Bcl 2, caspasa 3, TLR4, NF- κ B y NF- κ B p65 fosforilada. Consecuentemente, la vitamina D elevó los niveles séricos de

IL-10 reduciendo la respuesta inflamatoria y apoptótica en ese modelo de ratón asmático⁴⁰. De interés, la vitamina D suprimió la síntesis de 8-isoprostano (8-iso), de IL-6 y de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos en células epiteliales bronquiales humanas expuestas a partículas contaminantes. Además, aumentó la expresión del gen de la vía antioxidante G6PD y los niveles de glutatión oxidado, por lo que se infiere que la vitamina D parece proteger pulmones y vías respiratorias en la patología asmática a través de sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes⁴¹.

En un modelo murino de inflamación pulmonar inducida por bleomicina el calcitriol redujo la inflamación pulmonar temprana al atenuar la infiltración de células inmunes, reprimir la secreción de citocinas inflamatorias, bloquear la translocación nuclear del factor nuclear kappa B (NF- κ B) p65, inhibir la fosforilación de p38 MAPK pulmonar y proteína quinasa B (Akt), atenuando la actina alfa del músculo liso (un marcador para la transición epitelial-mesenquimatoso en los pulmones, que promueve la fibrosis), y disminuyó la fosforilación del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1) regulada por aumento y Smad⁴². El calcitriol también causó una reducción del 40% en el reclutamiento de neutrófilos a los pulmones en un modelo animal de lesión pulmonar aguda. Este efecto antiinflamatorio de la vitamina D puede estar mediado por la inhibición de la secreción de IL-8 a nivel pulmonar⁴³.

La administración de vitamina D a ratas neonatas con lesión pulmonar inducida por hiperoxia (como modelo de displasia broncopulmonar) causó la atenuación de esta lesión a través de varias acciones protectoras, como preservar la integridad de la estructura pulmonar, disminuir la inflamación al regular negativamente la activación de TLR4, reduciendo la deposición de la matriz extracelular y la inhibición de la apoptosis de las células pulmonares⁴⁴. La vitamina D también ha demostrado tener efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios en el tratamiento de la fibrosis quística de las vías respiratorias, ya que reduce la expresión de CD279 (PD-1) en las células T CD4+ y CD8+. Además, la vitamina D disminuyó la frecuencia de CD8+ T y células T invariantes asociadas a la mucosa que co-expresan los marcadores de activación de CD38 y el antígeno D de los leucocitos humanos. Por lo tanto, el tratamiento con vitamina D evitaría la progresión del daño pulmonar asociado con la fibrosis quística de las vías respiratorias⁴⁵.

El estrés oxidativo que causa el humo del tabaco empeora la progresión de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En este sentido, la vitamina D también se ha propuesto como un antiinflamatorio y antioxidante natural capaz de mejorar el pronóstico de esta patología pulmonar en pacientes fumadores⁴⁶. De hecho, se ha observado que los pacientes con EPOC tienen niveles plasmáticos más bajos de vitamina D que los pacientes sanos, lo que sugiere una posible correlación entre una defensa antioxidante deficiente y el desarrollo de esta enfermedad pulmonar⁴⁷. De interés central para el presente trabajo de revisión, hace algunos años nuestro grupo planteó la discusión sobre una pandemia mundial de deficiencia de vitamina D como una posible explicación a la elevada actividad inflamatoria celular inducida por el SRAA¹. La discusión original involucró un número significativo de patologías, principalmente cardiovasculares, pero todas ellas de base inflamatoria similar. En la actualidad, con el enfoque central en la inflamación

pulmonar aguda causada por COVID-19, el estudio longitudinal irlandés sobre el envejecimiento (TILDA 2020) refuerza la idea de que una suplementación adecuada de vitamina D, especialmente en personas mayores, puede ser beneficiosa para la población de grupos vulnerables durante este brote pandémico por COVID-19⁴⁸. En este sentido, la vitamina D inhibe a la proteína Skp2, que juega un papel central en el mecanismo de replicación viral del COVID-19⁴⁹ y que utiliza el bloqueo de la autofagia para su acelerada replicación e infectividad. El virus induce a la ya mencionada Skp2, que a su vez inactiva a la Beclina1, un componente esencial del proceso autofágico (fig. 1).

Vitamina D, COVID-19 y SRAA

La infección por coronavirus produce un riesgo elevado de complicaciones y mortalidad en los ancianos, hipertensos, diabéticos o pacientes que padecen enfermedades cardíacas o pulmonares previas. Los informes iniciales de la evolución de los pacientes en China, donde estalló la epidemia, mostraron que los pacientes con las condiciones clínicas mencionadas anteriormente tenían entre tres y cuatro veces más complicaciones respiratorias, hospitalizaciones y mortalidad que los que no tenían tales condiciones preliminares^{50,51}.

Una de las complicaciones más frecuentes es la hipertensión arterial, y como factor de riesgo relevante condujo a diferentes especulaciones. En este sentido, y con resultados provenientes desde las ciencias básicas, se propuso como hipótesis que los medicamentos que bloquean al SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] y los bloqueantes de receptores de angiotensina II [BRA]) podrían aumentar el riesgo para los pacientes con COVID-19. Esto se fundamentaría en su mecanismo de acción, que aumentaría la producción de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2)⁵². El trabajo experimental demostró que el uso de estos fármacos aumenta los niveles de ECA2⁵³. ECA2 es el receptor al que los coronavirus, tanto el SARS-CoV como el SARS-CoV-2 (COVID-19), se unen para ingresar a la célula^{54,55}. La hipótesis planteada por los autores y declarada nuevamente en una carta editorial más reciente es que el aumento de ECA2 podría aumentar la carga viral, lo que a su vez explicaría el aumento de la morbimortalidad.

Tal hipótesis no prosperó debido, entre otros aspectos, a que los primeros informes de China no declararon si los pacientes infectados que recibieron medicamentos del tipo IECA/BRA tuvieron una peor evolución en su curso clínico. De hecho, hasta la fecha se carece de datos que muestren una relación causal entre el aumento de ECA2 y el aumento de la mortalidad por COVID-19. Los estudios disponibles no describen si los pacientes recibían IECA/BRA, y solo por información indirecta se puede inferir que aproximadamente un 33% de ellos estaban bajo dichos tratamientos. Tampoco se ha demostrado que la hipertensión, e inclusive la diabetes, fueran predictores de riesgo independientes⁵⁶.

Las sociedades científicas internacionales muy criteriosamente acordaron que no hay evidencia que sugiera que se deban modificar los tratamientos con bloqueadores SRAA, de modo tal que se acepta que la interrupción del tratamiento conlleva un riesgo muy alto. De hecho, sí existe evidencia de

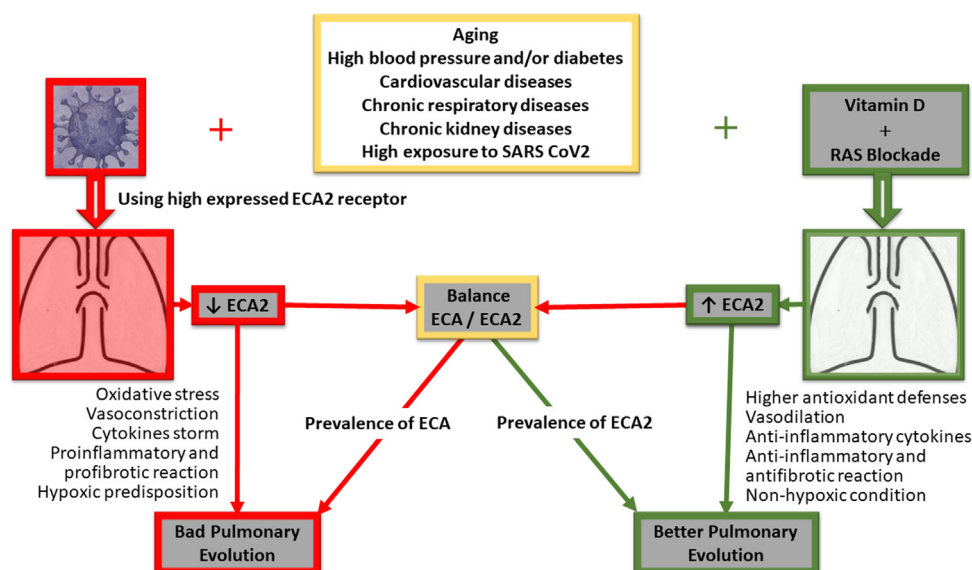


Figura 1 La figura resume de manera simple las principales vías implicadas en la evolución clínica a nivel pulmonar de pacientes COVID-19 positivos, su correlato con los receptores ECA/ECA2, y como su desacople condicionaría una mala evolución a nivel pulmonar. Por otro lado, se esquematizan tanto el bloqueo de SRAA como la implementación de vitamina D, destacando el impacto potencial de vitamina D en el restablecimiento de vías de señalización y la posible mejor evolución clínica pulmonar del paciente COVID-19 positivo.

lo contrario, y convalida la decisión de dichas sociedades. En efecto, se estudiaron pacientes hipertensos hospitalizados por COVID-19, y el uso de IECA/BRA se asoció con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con los pacientes no tratados con IECA/BRA. Los autores reconocen que la interpretación del estudio debe contemplar posibles factores de confusión; sin embargo, concluyen que es poco probable que el uso de IECA/BRA se asocie con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes COVID-19 positivos⁵⁷.

En contraposición a la hipótesis del no uso de IECA/BRA en hipertensos, otros autores han propuesto una perspectiva diferente. Aquí la hipótesis sería una posible acción protectora de los bloqueadores del SRAA en la infección por COVID-19^{58,59}. En acuerdo, se han registrado dos ensayos clínicos, aún no iniciados, para evaluar la acción de losartán en el curso de la infección viral (# NCT04312009 y # NCT04311177 Clinicaltrials.gov).

La hipótesis sobre la utilidad de los bloqueadores SRAA también proviene de la mecánica que utiliza el virus para ingresar a la célula mediante los receptores ECA2 y la concomitante reducción de los niveles intracelulares de ECA2. La ECA2, a diferencia de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) clásica, degrada la angiotensina II de modo que la reducción inducida por el virus agrava la acción patogénica de la mayor concentración de angiotensina II en el pulmón⁶⁰. Los niveles de ECA2 ejercen una acción protectora sobre el parénquima pulmonar. Al respecto, existe evidencia de que niveles elevados de ECA2 a nivel del tejido pulmonar son relevantes en el proceso de defensa contra las infecciones virales respiratorias. El mecanismo dilucidado sería que ECA2 disminuye la liberación masiva de citocinas y el consecuente infiltrado inflamatorio que conduce a las conocidas complicaciones respiratorias graves⁶¹. En consecuencia, la sugerencia inicial de discontinuar los bloqueadores de SRAA

puede ser una estrategia contraproducente para la evolución del paciente, y esto no solo al desestabilizar sus niveles de presión arterial en un momento clínico complejo sino también a través del posible riesgo de eliminar el factor protector de un aumento de ECA2 en la patogénesis pulmonar por COVID-19.

Paralelamente, existe otra forma de contrarrestar la consecuente exaltación del SRAA, especialmente mediante la inducción de la ECA2. Esto puede lograrse mediante la administración de dosis apropiadas de vitamina D. Los niveles más altos de cualquiera de los elementos están inversamente asociados con los niveles más bajos del otro. Existe abundante evidencia de que la administración de vitamina D atenúa la actividad del SRAA a nivel circulante, pero notablemente más a nivel tisular e intracelular¹. De esta manera, la vitamina D bloquearía la cascada inflamatoria por reducción de la actividad del SRAA⁶².

La vitamina D reduce la actividad de ECA y aumenta la actividad de ECA2, lo cual tiene un efecto protector a nivel pulmonar, restaurando el equilibrio ECA/ECA2. Esta restauración del equilibrio mediada por la vitamina D ha resultado clave en la reducción de los eventos respiratorios en modelos experimentales⁶³. Los bajos niveles de vitamina D están asociados con un aumento de las infecciones respiratorias. En ensayos clínicos controlados la administración de vitamina D también ha demostrado un efecto protector sobre las infecciones en sujetos sanos y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)^{26,64-67}.

De interés particular, se han publicado diferentes ensayos sobre el tema y también revisiones sistemáticas a través de metaanálisis. En su mayoría informan beneficios en la reducción de afecciones respiratorias, y varios de ellos usaron suplementos de vitamina D⁶⁸⁻⁷⁷. También se han reportado beneficios potenciales recientemente en infecciones por el virus del dengue^{78,79} (fig. 1).

Conductas sugeridas acorde a los niveles de vitamina D

Al respecto, se ha demostrado que el grado de protección contra infecciones aumenta a medida que aumentan los niveles de vitamina D, pero esta relación no ha permitido establecer aún un nivel de corte adecuado. No obstante, un estudio observacional reportó que valores de 38 ng/ml resultan apropiados para disminuir el riesgo de infecciones respiratorias agudas virales⁸⁰. Por otro lado, algunos autores sugieren mantener un nivel de vitamina D de por lo menos 30 ng/ml o incluso mantenerlo en un rango entre 40 y 60 ng/ml para reducir los procesos infecciosos. Así se pudo establecer que las infecciones intrahospitalarias posquirúrgicas fueron tres veces mayores con valores de vitamina D inferiores a 30 ng/ml⁸¹, y que estas infecciones disminuían un 33% por cada 10 ng/ml de incremento en los niveles de vitamina D⁸².

Conforme con la evidencia médica, la conducta clínica habitual sugiere que ante un déficit severo de vitamina D se debe establecer un esquema terapéutico en dos etapas: la primera con una alta dosis de carga y luego otra menor de mantenimiento⁸³. En este sentido, se ha reportado el uso de la denominada «dosis de carga» de vitamina D para llegar a un nivel objetivo en donde se puede lograr una concentración plasmática de vitamina D de 30 ng/ml empleando distintos regímenes posológicos (diaria, semanal, quincenal, mensual). De interés, en pacientes con elevación de marcadores inflamatorios como los obesos se ha establecido que el aporte necesario debe ser de 2 a 3 veces superior al establecido para la población general, y ante sobrepeso, por lo menos 1,5 veces superior a la población general⁸⁴.

Las emergentes circunstancias actuales de pandemia por COVID-19 requieren conductas terapéuticas de base científico/racional e inclusive, como se mencionó previamente, empíricas. Con respecto a lo que se conoce de la vitamina D, resulta aún escaso su protagonismo, pero paulatinamente contamos con más datos que la avalan como estrategia adyuvante para intentar brindar una rápida y efectiva protección frente al riesgo de infección por el SARS-CoV-2. En este sentido, existen distintas posturas, como dosis diarias por un tiempo corto, o bien el empleo de una dosis de carga inicial seguida por dosis altas de vitamina D durante un periodo corto de tiempo, permitiendo en cada caso, y en tiempos de pandemia, lograr concentraciones dentro de rangos apropiados de van entre 30 y 50 ng/ml o superiores. Más específicamente, se han propuesto estrategias, como la sugerida por Grant et al.³⁰, con una dosis de 10.000 UI/día durante un mes para poder alcanzar rápidamente el objetivo de niveles entre 40 y 60 ng/ml, y luego continuar con 5.000 UI/día durante algunas semanas más.

Llama la atención el nivel propuesto de dosis elevadas desestimando los posibles efectos tóxicos; sin embargo, en este sentido existen estudios que demuestran que una dosis de 10.000 UI/día durante 4-6 meses carece de efectos adversos. En detalle, Amir et al.⁸⁵ lo comprobaron en mujeres canadienses con cáncer de mama y metástasis óseas. Del mismo modo, el equipo de investigadores dirigido por el Dr. Holick⁸⁶ —uno de los grupos más destacados en estudios con vitamina D— suplementó a pacientes oncológicos con altas dosis de vitamina D y tampoco establecieron toxicidad; por

el contrario, mejoró la microbiota intestinal de los pacientes tratados. El mismo grupo trabajó con 10.000 UI/diarias durante 6 meses —sin provocar hipercalcemia— y logró niveles de vitamina D del orden de los $78,6 \pm 13$ ng/ml⁸⁷.

También se trató a pacientes psiquiátricos en un hospital de Cincinnati, Ohio, con dosis de 5.000 o 50.000 UI/día durante 16 meses, y como resultado no encontraron efectos adversos; solo se recomendó que si el paciente recibía además suplementación de calcio, la dosis del mismo no debería ser alta para minimizar el riesgo de hipercalcemia⁸⁸.

La apuesta fue superior en otros trabajos con propuestas de dosis inicial de 100.000 UI si se desean concentraciones séricas > 20 ng/ml, dosis inicial de 300.000 UI si se desean concentraciones > 30 ng/ml, e inclusive se ha sugerido el uso de dosis iniciales > 500.000 UI en adultos sanos^{89,90}.

Como corolario, el Dr. Alipio⁹¹ acaba de publicar resultados que proporcionan información sustancial a médicos y formadores de políticas sanitarias. Específicamente, concluyó que la suplementación con vitamina D mejora la evolución clínica de los pacientes infectados por COVID-19 en función del aumento de la probabilidad de tener un resultado leve cuando aumenta el nivel en suero de vitamina D, mientras que una disminución sérica de vitamina D se asocia con peor evolución clínica.

Conclusiones y perspectivas

En consecuencia y ante esta epidemia devastadora para la que carecemos aún de tratamientos efectivos, la presente revisión recopila y propone explorar el efecto potencialmente protector de las altas dosis diarias de vitamina D para aumentar rápidamente los niveles en sangre y tejidos, con el objetivo de contrarrestar la sobrecarga del SRAA y mejorar así el curso de la infección por COVID-19, sus complicaciones respiratorias (fig. 1) e inclusive de otros órganos. El propósito es abrir la discusión y crear un debate apropiado sobre la conducta de indicar vitamina D a la población general, particularmente a los más expuestos, y como lo citado, lograr un aumento sérico y tisular para contrarrestar el desequilibrio de algunos de los componentes del SRAA y también manifestar sus propios efectos antiinflamatorios (fig. 1).

Consideramos que esta estrategia a nivel poblacional podría proporcionar una herramienta más en la defensa contra el virus y con nulos efectos adversos, como se demostró en la revisión de más de 76.000 pacientes incluidos en ensayos controlados con ingesta de vitamina D. Por lo expuesto previamente, una posible dosis para obtener rápidos incrementos en los niveles plasmáticos de vitamina D podría estar entre las 5.000 y/o 10.000 UI diariamente, o bien de 50.000 a 100.000 UI por semana⁹². Dado lo tentativo de la dosis propuesta podría considerarse el uso de dosis más bajas en niños o adultos jóvenes con bajo riesgo de exposición al virus. Al respecto, nuestro grupo de trabajo avanza sobre el desarrollo de protocolos controlados con diferentes poblaciones de personas en riesgo o ya infectadas, evaluando parámetros fisiológicos y eventos clínicos. Asumimos que dicha intervención no pretende eliminar el virus; sin embargo, resulta promisorio su potencial para dificultar el ingreso viral y, en caso de padecerlo, mejorar la evolución del paciente. Es decir, la ingesta de vitamina D podría mejorar las condiciones de los pacientes para que puedan estar

en más adecuadas condiciones para hacer frente y aumentar sus posibilidades contra la COVID-19 e inclusive otros cuadros infecciosos equivalentes.

Como lo descrito previamente, consideramos que la recomendación encuentra respaldo en múltiples informes. En acuerdo, muy recientemente, Grant et al.⁹³ también proponen elevar las concentraciones séricas a través de la suplementación con vitamina D y aseguran que esto podría reducir la incidencia, la gravedad y el riesgo de muerte por influenza, por neumonía y por la epidemia actual de COVID-19. También, Rhodes et al.⁹⁴ han propuesto la suplementación con vitamina D por lo menos para quienes en el hemisferio norte tienen más riesgo de enfermedad grave y muerte. Lo mismo que recomienda la Asociación de Dietistas del Reino Unido⁹⁵ y editoriales en medios internacionales de rigor científico.

Finalmente, el propósito de compartir esta idea con profesionales de la salud es encender rápidamente el debate y llamar a la reflexión crítica que permita contribuir a emprender sin demoras más y mejores diseños clínicos para validar esta hipótesis en beneficio de la salud pública y sobre todo en tiempos de esta emergencia por COVID-19.

Financiación

Este trabajo fue financiado por becas del Consejo de Investigación y Tecnología de la Universidad de Cuyo (SECyT), Mendoza, Argentina, y de ANPCyT FONCYT, ambas adjudicadas a Walter Manucha. Beca n.º PICT 2016-4541.

Autoría

Todos los autores contribuyeron de igual manera en la concepción y diseño de la revisión, con una contribución sustancial sobre los datos, análisis e interpretación de los contenidos, redacción y revisión crítica del artículo para su contenido intelectual.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflictos de intereses potenciales con respecto a la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

Bibliografía

1. Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder L. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;304:C1027–39, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00403.2011>.
2. García IM, Altamirano L, Mazzei L, Fornés M, Molina MN, Ferder L, et al. Role of mitochondria in paracalcitonin-mediated cytoprotection during obstructive nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;302:F1595–605, <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00617.2011>.
3. Silvagno F, de Vivo E, Attanasio A, Gallo V, Mazzucco G, Pescarmona G. Mitochondrial localization of vitamin D receptor in human platelets and differentiated megakaryocytes. *PLoS One* 5. 2010, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0008670>, e8670.
4. Perret C, Colnot S, Romagnolo B, Thomasset M. Control of nuclear transcription of vitamin D-dependent genes by vitamin D. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1997;6:314–20.
5. Máčová L, Bičíková M, Hampl R. Impaired vitamin D sensitivity. *Physiol Res*. 2018;67 Suppl 3:S391–400.
6. Christakos S, Raval-Pandya M, Wernyj RP, Yang W. Genomic mechanisms involved in the pleiotropic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Biochem J*. 1996;316 Pt 2: 361–71.
7. Trochoutsou AI, Kloukina V, Samitas K, Xanthou G. Vitamin-D in the immune system: Genomic and non-genomic actions. *Mini Rev Med Chem*. 2015;15:953–63.
8. Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: Importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1 alpha-hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3). *Semin Dial*. 2007;20: 316–24.
9. Grant WB. An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:1016–26, <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2011.68>.
10. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P, et al. Self-care for common colds: The pivotal role of vitamin D, vitamin C, zinc, and *Echinacea* in three main immune interactive clusters (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds-practical advice on dosages and on the time to take these nutrients/botanicals in order to prevent or treat common colds. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:5813095, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/5813095>.
11. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55:96–108, <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201000174>.
12. Kast JI, McFarlane AJ, Globinska A, Sokolowska M, Wawrzyniak P, Sanak M, et al. Respiratory syncytial virus infection influences tight junction integrity. *Clin Exp Immunol*. 2017;190:351–9, <http://dx.doi.org/10.1111/cei.13042>.
13. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:685–98, <http://dx.doi.org/10.1038/nri2378>.
14. Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: A vital player? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:617–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2011.04.009>.
15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
16. Sharifi A, Vahedi H, Nedjat S, Rafei H, Hosseinzadeh-Attar MJ. Effect of single dose infusion of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: A randomized placebo-controlled trial. *APMIS*. 2019;127:681–7, <http://dx.doi.org/10.1111/apm.12982>.
17. Schröder JM, Harder J. Human beta-defensin-2. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999;31:645–51, [http://dx.doi.org/10.1016/S1357-2725\(99\)00013-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1357-2725(99)00013-8).
18. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R, Jordan SC. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol*. 1985;134:3032–5.
19. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al., VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33–44.
20. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al., D2d Research Group. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:520–30.

21. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol*. 2019;29:e2032, <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2032>.
22. Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: Pathophysiology and epidemiology. *Crit Care*. 2019;23:258, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-019-2539-x>.
23. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006;134:1129–40, <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268806007175>.
24. Lang PO, Samaras D. Aging adults and seasonal influenza: Does the vitamin D status (h)arm the body? *J Aging Res*. 2012;2012:806198, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/806198>.
25. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009;169:384–90, <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2008.560>.
26. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and influenza — Prevention or therapy? *Int J Mol Sci*. 2018;19:2419, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19082419>.
27. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1255–60, <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2009.29094>.
28. Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza and upper respiratory infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:1088–95, <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izy346>.
29. <https://www.grassrootshealth.net/project/our-scientists/>.
30. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12, <http://dx.doi.org/10.3390/nu12040988>, pii: E988.
31. Yancy CW. COVID-19 and African Americans. *JAMA*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6548>.
32. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007;137:447–52.
33. Theron M, Huang KJ, Chen YW, Liu CC, Lei HY. A probable role for IFN gamma in the development of a lung immunopathology in SARS. *Cytokine*. 2005;32:30–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2005.07.007>.
34. Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:191–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.01.013>.
35. Chen WW, Cai XX, Tian WM, Shang YX. Expression of RANTES in the lung tissue of asthmatic rats, and the intervention effect of vitamin D on RANTES expression. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2012;14:863–8.
36. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, Harmelin A, Levo Y, Shchar I. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur J Immunol*. 2004;34:106876, <http://dx.doi.org/10.1002/eji.200324532>.
37. Taher YA, van Esch BCAM, Hofman GA, Henricks PAJ, van Oosterhout AJM. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 potentiates the beneficial effects of allergen immunotherapy in a mouse model of allergic asthma: Role for IL-10 and TGF β . *J Immunol*. 2008;180:5211e21, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.180.8.5211>.
38. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest*. 2006;116:146e55, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI21759>.
39. Tian WM, Yang YG, Shang YX, Cai XX, Chen WW, Zhang H. Role of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the treatment of asthma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:1762–9.
40. Zhang H, Yang N, Wang T, Dai B, Shang Y. Vitamin D reduces inflammatory response in asthmatic mice through HMGB1/TLR4/NF κ B signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2018;17:2915–20, <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2017.8216>.
41. Pfeffer PE, Lu H, Mann EH, Chen YH, Ho TR, Cousins DJ, et al. Effects of vitamin D on inflammatory and oxidative stress responses of human bronchial epithelial cells exposed to particulate matter. *PLoS One*. 2018;13:e0200040, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0200040>.
42. Tan ZX, Chen YH, Xu S, Qin HY, Zhang C, Zhao H, et al. Calcitriol inhibits bleomycin-induced early pulmonary inflammatory response and epithelial-mesenchymal transition in mice. *Toxicol Lett*. 2016;240:161–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.10.022>.
43. Takano Y, Mitsuhashi H, Ueno K. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits neutrophil recruitment in hamster model of acute lung injury. *Steroids*. 2011;76:1305–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2011.06.009>.
44. Yao L, Shi Y, Zhao X, Hou A, Xing Y, Fu J, et al. Vitamin D attenuates hyperoxia-induced lung injury through downregulation of Toll-like receptor 4. *Int J Mol Med*. 2017;39:1403–8, <http://dx.doi.org/10.3892/ijmm.2017.2961>.
45. Pincikova T, Paquin-Proulx D, Sandberg JK, Flodström-Tullberg M, Hjelte L. Vitamin D treatment modulates immune activation in cystic fibrosis. *Clin Exp Immunol*. 2017;189:359–71, <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12984>.
46. Biswas S, Hwang JW, Kirkham PA, Rahman I. Pharmacological and dietary antioxidant therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Med Chem*. 2013;20:1496–530.
47. Al-Azzawi MA, Ghoneim AH, Elmadbouh I. Evaluation of vitamin D, vitamin D binding protein gene polymorphism with oxidant-antioxidant profiles in chronic obstructive pulmonary disease. *J Med Biochem*. 2017;36:331–40, <http://dx.doi.org/10.1515/jomb-2017-0012>.
48. Laird E, Kenny RA. Vitamin D Deficiency in Ireland - Implications for COVID-19. Results from The Irish Longitudinal Study of Ageing (TILDA). 2020, <http://dx.doi.org/10.38018/TildaRe.2020-05>.
49. Gassen NC, Niemeyer D, Muth D, Corman VM, Martinielli S, Gassen A, et al. SKP2 attenuates autophagy through Beclin1-ubiquitination and its inhibition reduces MERS-coronavirus infection. *Nat Commun*. 2019;10:5770, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-13659-4>.
50. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al., China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
51. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
52. Sommerstein R, Grani C. Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *BMJ*. 2020, <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2>.
53. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. 2017;125:21–38.
54. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450–4.

55. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:1–10.
56. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV-2: Should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020; <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>, pii: ehaa235.
57. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res*. 2020; <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>.
58. Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. Inhibitors of RAS might be a good choice for the therapy of COVID-19 pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43:E014, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0014>.
59. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020; <http://dx.doi.org/10.1002/ddr.21656>.
60. Kuba K, Imai Y, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436:112–6.
61. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, Prindle T, Fulton WB, Wang S, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;314:L17–31.
62. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun*. 2017;85:78–97.
63. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide induced acute lung injury via regulation of the renin angiotensin system. *Mol Med Rep*. 2017;16:7432–8.
64. Grant WB, Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918-1919 influenza pandemic in the United States. *Dermato-Endocrinology*. 2009;4:215–9.
65. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1255–60.
66. Greiller CL, Martineau R. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:4240–70.
67. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: Systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomized controlled trials. *Thorax*. 2019;74:337–45.
68. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiri ksdottir G, Gaksch M, Grubler M. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One*. 2017;12:e0180512.
69. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: A systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract*. 2009;15:438–49.
70. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3:300–3.
71. Bergman P, Lindh AU, Björckhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8:e65835.
72. Mao S, Huang S. Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Infect Dis*. 2013;45:696–702.
73. Das RR, Singh M, Panigrahi I, Naik SS. Vitamin D supplementation for the treatment of acute childhood pneumonia: A systematic review. *ISRN Pediatr*. 2013;2013, 459160.
74. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: Systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:321–9.
75. Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: A systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2015;114:1026–34.
76. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008824.pub2>. CD008824.
77. Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb M. Effect of vitamin D3 supplementation on respiratory tract infections in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11:e0162996.
78. Giraldo DM, Cardona A, Urcuqui-Inchima S. High-dose of vitamin D supplement is associated with reduced susceptibility of monocyte-derived macrophages to dengue virus infection and proinflammatory cytokine production: An exploratory study. *Clin Chim Acta*. 2018;478:140–51.
79. Martínez Moreno J, Hernández JC, Urcuqui-Inchima S. Effect of high doses of vitamin D supplementation on dengue virus replication, toll-like receptor expression, and cytokine profiles on dendritic cells. *Mol Cell Biochem*. 2020;464:169–80.
80. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010;5, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0011088>, e11088.
81. Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, Hutter MM, Camargo CA Jr. Association between preoperative 25-hydroxyvitamin D level and hospital-acquired infections following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *JAMA Surg*. 2014;149:112–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3176>.
82. Laviano E, Sanchez Rubio M, González-Nicolás MT, Palacian MP, López J, Gilaberte Y, et al. Association between preoperative levels of 25-hydroxyvitamin D and hospital-acquired infections after hepatobiliary surgery: A prospective study in a third-level hospital. *PLoS One*. 2020;15:e0230336, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0230336>.
83. Sanchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2013;50:140–55.
84. Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One*. 2014;9:e111265, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0111265>.
85. Amir E, Simmons CE, Freedman OC, Dranitsaris G, Cole DE, Vieth R, et al. A phase 2 trial exploring the effects of high-dose (10,000 IU/day) vitamin D₃ in breast cancer patients with bone metastases. *Cancer*. 2010;116:284–91, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24749>.
86. Charoenngam N, Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. The effect of various doses of oral vitamin D3 supplementation on gut microbiota in healthy adults: A randomized, double-blind, dose-response study. *Anticancer Res*. 2020;40:551–6, <http://dx.doi.org/10.21873/anticancer.13984>.
87. Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. Disassociation of vitamin D's calcemic activity and non-calcemic genomic activity and individual responsiveness: A randomized controlled double-blind clinical trial. *Sci Rep*. 2019;9:17685, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-53864-1>.

88. McCullough PJ, Lehrer DS, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5,000 to 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;189:228–39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.12.010>.
89. Cipriani A, Romagnoli E, Scillitani A, Chiodini I, Clerico R, Carnevale V, et al. Effect of a single oral dose of 600,000 IU of cholecalciferol on serum calciotropic hormones in young subjects with vitamin D deficiency: A prospective intervention study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4771–7.
90. Kearns MD, Alvarez JA, Tangpricha V. Large, single-dose, oral vitamin D supplementation in adult populations: A systematic review. *Endocr Pract.* 2014;20:341–51.
91. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019) (April 8, 2020). Disponible en: <https://ssrn.com/abstract=3571484>, o <https://doi.org/10.2139/ssrn.3571484>.
92. Bolland M, Grey A, Gamble G, Reid I. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: A trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:307–20.
93. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Vitamin D supplementation could prevent and treat influenza, coronavirus, and pneumonia infections. Preprints. 2020, <http://dx.doi.org/10.20944/preprints202003.0235v1>, 2020030235.
94. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. Editorial: Low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15777>.
95. The association of UK Dietitians: Covid 19, Coronavirus – Advice for general Public. March 16, 2020. Disponible en: <https://www.bda.uk.com/resource/covid-19-corona-virus-advice-for-the-general-public.html>.