

## ACTUALIZACIONES / Review

# IMPORTANCIA DE LA VITAMINA D EN LA ÉPOCA DE COVID-19

Mariana Seijo<sup>1,2,3\*</sup>, Beatriz Oliveri<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. INIGEM (CONICET - Universidad de Buenos Aires). Facultad de Farmacia y Bioquímica - Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup> Segunda Unidad Académica de Microbiología, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. <sup>3</sup> Becaria doctoral del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) <sup>4</sup> Investigadora independiente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

### Resumen

“Los coronavirus pertenecen a una gran familia de virus (Coronaviridae) que infectan aves y varios mamíferos. El coronavirus actualmente denominado SARS-CoV-2, fue descubierto en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China, y es el agente causal de la epidemia de neumonía atípica actual” (COVID-19; *Coronavirus Disease 2019*). Los casos más graves presentan un síndrome de dificultad respiratoria aguda que puede conducir a la muerte. La vitamina D (VD), además del efecto bien conocido y positivo sobre la salud ósea y la homeostasis del calcio, tiene efecto pleiotrópico en varios órganos, con distribución casi universal del receptor de VD y de las enzimas de metabolización de 25 hidroxivitamina D (25OHD) en las células del organismo. Estas acciones extraesqueléticas dependen de la síntesis en dichas células del metabolito activo 1,25 dihidroxivitamina D por regulación paracrina y autocrina, dependen-

te de niveles circulantes óptimos de 25OHD. Por sus acciones inmunomoduladora, anti-inflamatoria, antimicrobiana, reguladora del sistema renina-angiotensina-aldosterona, favorecedora de la indemnidad del epitelio respiratorio y la homeostasis redox celular, la VD podría tener efecto protector en la infección por COVID-19.

Entre los grupos de riesgo para COVID-19 figuran los adultos mayores, obesos, diabéticos, hipertensos, con afecciones cardiovasculares, patologías con mayor incidencia en individuos con hipovitaminosis VD.

La suplementación con VD, para alcanzar niveles óptimos de 25OHD de 40-60 ng/ml, podría reducir la incidencia, severidad y riesgo de muerte en la actual pandemia por COVID-19, como medida complementaria mientras se desarrollan la vacuna y otras medicaciones específicas.

**Palabras clave:** vitamina D, COVID-19, suplementación, inmunología, SRAA, prevención.

---

\*E-mail: [seijomarianita@gmail.com](mailto:seijomarianita@gmail.com)



## Abstract

### IMPORTANCE OF VITAMIN D IN THE TIME OF COVID-19

Coronaviruses belong to a large family of viruses (Coronaviridae) that infect birds and various mammals. The novel coronavirus currently known as SARS-CoV-2 was discovered in December 2019 in Wuhan, Hubei province, China and is the causal agent of the current atypical pneumonia epidemic (COVID-19: Coronavirus Disease 2019); The most severe cases present with acute respiratory distress syndrome that can lead to death. Vitamin D (VD) has a pleiotropic effect on several organs, in addition to its well-known and positive effect on bone health and calcium homeostasis, with an almost universal distribution of the VD receptor and the metabolites of 25hydroxyvitamin D (25OHD) in all cells of the body. These extra-skeletal actions depend on the synthesis of the active metabolite 1,25dihydroxyvitamin D in the cells depending

on the optimal circulating levels of 25OHD and through paracrine and autocrine regulation. Due to its immunomodulatory, anti-inflammatory, antimicrobial, and regulatory actions on the renin angiotensin aldosterone system, which favors the compensation of the respiratory epithelium and cellular redox homeostasis, the VD could have a protective effect on COVID-19 infection. Among the risk groups for COVID-19 are obese, diabetic, and hypertensive patients, subjects with cardiovascular conditions, and elderly people. All these pathologies show a higher incidence in individuals with VD hypovitaminosis. VD supplementation, to achieve optimal 25OHD levels of 40-60 ng/ml, could reduce the incidence, severity, and risk of death in the current COVID-19 pandemic, as a complementary measure while the vaccine and other specific therapies are being developed.

**Key words:** vitamin D, COVID-19, supplementation, immunology, SRAA, prevention.

## Introducción

La vitamina D (VD) es fundamental para la salud ósea en todas las etapas de la vida, desde el desarrollo fetal hasta la tercera edad debido al rol que cumple en la homeostasis del calcio (acciones esqueléticas o clásicas).<sup>1</sup> En los últimos años se ha reportado que la VD también participa en la regulación de numerosos tejidos y órganos a través de lo que se conoce como las acciones extraesqueléticas o no clásicas de la VD.<sup>1-3</sup>

La fuente natural de VD en el ser humano es su síntesis en la piel por exposición a la radiación ultravioleta B (UVB) del sol, ya que muy pocos alimentos naturales y algunos enriquecidos con VD la contienen; también puede ingresar en el organismo por suplementación farmacológica.<sup>3</sup>

La VD sintetizada en la piel, ingerida por los alimentos o por suplementos es hidroxilada en el hígado a 25 hidroxivitamina D (25OHD), metabolito que representa el estado nutricional de la VD. Posteriormente, en el riñón es hidroxilada por la  $1\alpha$ -hidroxilasa (CYP27B1) a 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)2D) o calcitriol, hormona activa que interviene en la homeostasis del calcio. La  $1\alpha$  hidroxilasa es altamente regulada por PTH, FGF23 y el calcitriol principalmente.<sup>2</sup> Cuando las necesidades de calcitriol se encuentran cubiertas, tanto este como la 25OHD son metabolizados por la enzima 24 hidroxilasa (CYP24) u otras hidroxilasas que inducen la producción de compuestos inactivos [24,25(OH)2D; 1,24,25(OH)2D; 25,26OH2D, etc.] que se eliminan por el riñón.<sup>2,4</sup>

La 1,25(OH)2D ejerce su función biológica principalmente por el estímulo o inhibición de la transcripción génica a través de su unión al receptor de VD nuclear (VDR).<sup>2</sup>

Se ha comprobado una amplia distribución del VDR y las enzimas CYP27B1 y CYP24A1 en múltiples tejidos y células; aproximadamente el 3% del genoma y más de 900 genes son regulados por la 1,25(OH)2D. La 25OHD circulante puede ser sustrato en numerosas células que poseen VDR y CYP27B1 para sintetizar 1,25(OH)2D, bajo regulación paracrina y autocrina y ejercer las acciones extraesqueléticas o no clásicas de la VD.<sup>1-4</sup>

Existe una controversia continua sobre la clasificación de los niveles de 25OHD. El Instituto de la Salud de Estados Unidos estableció como deficiencia los niveles inferiores a 20 ng/ml, principalmente para sus acciones relacionadas con el metabolismo mineral y óseo, mientras que otras sociedades científicas y expertos coinciden en esa definición de deficiencia, pero consideran insuficientes los niveles entre 20 y 30 ng/ml y deseables los niveles mayores de 30 ng/ml. Incluso se sugieren niveles >40-50 ng/ml como óptimos, para las acciones no clásicas de la VD.<sup>5-8</sup> El riesgo de deficiencia de vitamina D aumenta cuando hay poca o nula exposición a la radiación UVB; altas latitudes, climas rigurosos, en las estaciones de otoño e invierno, baja exposición por razones sociales, religiosas o indicación médica, en las ciudades con contaminación ambiental y elevada edificación, y, por supuesto, por falta de exposición a la luz solar/aire libre por estar recluidos en los hogares, como sucede en esta pandemia y su cuarentena asociada.<sup>1,4-7</sup>

Un grupo especial de riesgo son los adultos mayores, cuya capacidad de síntesis de VD es 60-70% menor que la de una persona joven. Varios trabajos de investigación realizados en la Argentina mostraron que los sujetos mayores de 65 años, ambulatorios, de ambos sexos que no recibían suplementación con VD, al final del invierno tenían de-

ficiencia de VD del 52%, 64% y 87% en el norte, centro o sur del país, respectivamente. Los porcentajes son aún mayores en la población institucionalizada en geriátricos.<sup>6,7</sup> También existen otros grupos de riesgo como pacientes obesos, síndromes de malabsorción, individuos que ingieren medicamentos que pueden afectar la metabolización de VD, etc.<sup>8</sup> La hipovitaminosis D se ha asociado a mayor prevalencia de enfermedades infecciosas (tuberculosis, enfermedades respiratorias, enfermedades virales), cardiovasculares, autoinmunes (artritis reumatoide, esclerosis múltiple), hipertensión, algunos cánceres, diabetes, e incluso al aumento de la mortalidad.<sup>8-14</sup>

El presente trabajo se centró en las acciones extraesqueléticas de la VD, que podrían influir en la respuesta del organismo a la infección por COVID-19.

## Metodología

Para obtener la información actualizada sobre el tema se realizó una revisión de la literatura existente sobre COVID-19, las acciones extraesqueléticas de VD, niveles de 25OHD y suplementación que podrían influir en la respuesta del organismo a dicha infección.

Las principales bases de datos bibliográficas científicas exploradas fueron MEDLINE, Cochrane, EMBASE, LILACS.

Cuando fue necesario, los términos de búsqueda se modificaron para adaptarse a los requisitos de bases de datos particulares. No se aplicaron limitaciones de idioma ni restricciones de fecha de publicación.

## Resultados

### **A. Niveles de vitamina D: su importancia en enfermedades respiratorias y datos preliminares en la pandemia COVID-19**

Las pandemias de influenza se relacionan con el surgimiento de virus modificados que presentan rápida propagación, alta morbilidad y producen gran impacto clínico y económico.<sup>15</sup>

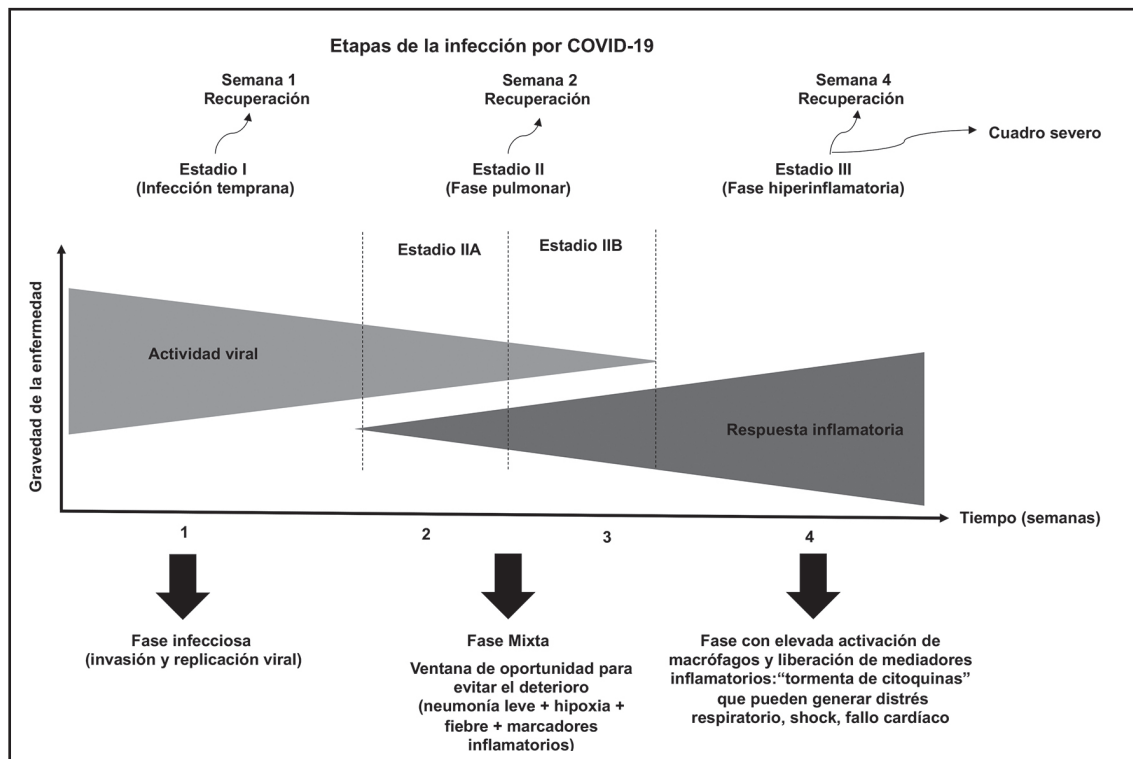


Los coronavirus pertenecen a una gran familia de virus (Coronaviridae) que infectan aves y varios mamíferos, incluidos camélidos, murciélagos, ratas, ratones, perros, gatos y seres humanos. Recientemente, un coronavirus antes desconocido, denominado SARS-CoV-2, fue descubierto en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China, y es el agente causal de la epidemia de neumonía atípica actual (COVID-2019; *CoronaVirus Disease 2019*).<sup>15-17</sup>

En relación con las manifestaciones clínicas producidas por este virus, los signos y los síntomas generales pueden incluir fiebre, tos, cansancio, pérdida del sentido del gusto o del olfato. Entre los síntomas leves a moderados se incluyen también la falta de aire o dificultad para respirar, dolores en los múscu-

los, escalofríos, dolor de garganta, goteo de la nariz, dolor de cabeza, dolor en el pecho.<sup>18</sup> Los casos más graves desarrollan neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y shock séptico, que pueden conducir a la muerte.<sup>19</sup> Las etapas de la infección por COVID-19 se esquematizan en la Figura 1.<sup>20</sup>

La infección por COVID-19 se asocia a mayor número de complicaciones, internación y mortalidad, principalmente en pacientes añosos, sujetos con enfermedades previas cardiorrespiratorias, hipertensos, inmunosuprimidos, pacientes con insuficiencia renal, obesos y diabéticos.<sup>21-23</sup> Es interesante destacar que la mayoría de estas patologías de riesgo presentan mayor prevalencia en sujetos con deficiencia de VD.<sup>10-14</sup>



**Figura 1.** Opción A: Etapas de la progresión de la enfermedad por COVID-19 con sus principales características. Tomado y adaptado de Siddiqi HK y col., 2020.<sup>20</sup>

Actualmente se han diseñado varios protocolos de investigación, algunos de ellos en curso, de posibles tratamientos para COVID-19. Estos incluyen antivirales (remdesivir, lopinavir, oseltamivir, etc.), agentes inmunológicos como interferón, antiinflamatorios como colchicina, hidroxiclороquina, anticuerpos monoclonales como el tocilizumab, sirukumab para frenar la “tormenta de citoquinas”, anticoagulantes como heparina, dociparastat, glucocorticoides, plasmaféresis de plasma de pacientes convalecientes entre otros.<sup>24-26</sup> También se encuentran en desarrollo las vacunas en diferentes centros de investigación, aunque se estima un lapso de entre 6 y 12 meses antes de que puedan utilizarse.<sup>27</sup>

Ha surgido el interés de analizar qué otras medicaciones disponibles podrían implementarse para disminuir su riesgo. Una de ellas es la suplementación con VD para alcanzar niveles óptimos propuestos para las acciones no clásicas.<sup>28-31</sup>

Por sus acciones antivirales, antiinflamatorias y de protección pulmonar, la VD podría ser un complemento preventivo y/o terapéutico para disminuir el daño causado por COVID-19.<sup>23,29-31</sup>

Los niveles adecuados de VD se han asociado con disminución de la incidencia y severidad de varios virus respiratorios,<sup>3,29,30</sup> herpes zóster,<sup>29,32</sup> hepatitis,<sup>29,33</sup> Epstein Barr,<sup>29,34</sup> Ébola,<sup>29</sup> virus de la inmunodeficiencia humana<sup>29,35</sup> y dengue.<sup>29,36</sup>

Se ha demostrado que la deficiencia de VD es un factor asociado de forma independiente al aumento del riesgo de enfermedades virales respiratorias agudas en la mayoría de los estudios observacionales. Los niveles de 25OHD mayores de 38 ng/ml en adultos se asociaron con una disminución estadísticamente significativa del riesgo de desarrollar infecciones respiratorias agudas en otoño e invierno comparados con aquellos con niveles menores de 38 ng/ml.<sup>37</sup>

Se han publicado en los últimos meses algunos datos preliminares de estudios ob-

servacionales sobre los niveles de 25OHD en pacientes con COVID-19. Alipio y col. reportaron, sobre un total de 202 pacientes con diagnóstico de COVID-19, que el 26,4% manifestó un cuadro severo, con distrés respiratorio e hipoxia, y el 22,6%, un cuadro crítico con insuficiencia respiratoria que requirió internación en terapia intensiva. De los pacientes con síntomas severos, el 28,8% tuvo niveles de insuficiencia (20-30 ng/ml) y el 40,3% tuvo niveles de deficiencia de VD (<20 ng/ml). De los pacientes con síntomas críticos, el 26,3% tuvo niveles de insuficiencia y el 32,5% tuvo niveles de deficiencia de VD. En ambos grupos, solo dos pacientes tuvieron valores de 25OHD >30 ng/ml.<sup>38</sup> En este mismo estudio mostraron que las probabilidades de tener un resultado clínico leve por COVID-19 en lugar de una evolución severa o crítica aumentaron aproximadamente 7,94 (OR = 0,126, p<0,001) y 19,61 (OR=0,051; p<0,001) veces, respectivamente, por cada aumento de la desviación estándar en los niveles de 25OHD plasmática.<sup>38</sup>

En un estudio retrospectivo de Raharusun y col. en 780 pacientes infectados con COVID-19, se observó que el 27,3% de los pacientes tuvo niveles de insuficiencia, el 23% tuvo niveles de deficiencia y el 49,7% tuvo niveles normales de VD. La mortalidad en los pacientes con deficiencia e insuficiencia de VD fue del 98,9% y 87,8%, respectivamente, y del 4,1% en aquellos con 25OHD > 30 ng/ml. Al analizar la mortalidad ajustada por edad, sexo y presencia de comorbilidades, aquellos pacientes con insuficiencia y deficiencia de VD tuvieron 7 y 20 veces mayor riesgo de mortalidad, respectivamente.<sup>39</sup> Estos datos son reforzados por otros autores que analizaron la correlación negativa entre los niveles de vitamina D y el número de casos de COVID-19, y comprobaron una mayor tasa de internación y mortalidad en aquellos países en los que se había descrito alta prevalencia de deficiencia VD y observaron mayor número de hisopados COVID positivos en los individuos con niveles de deficiencia VD.<sup>40-42</sup>



## **B. Mecanismos de acción de la VD implicados en la defensa del organismo en relación con COVID-19**

Debido al mecanismo de acción de COVID-19, que puede llevar a una respuesta excesiva de inflamación y a la alteración de la respuesta inmune<sup>43,44</sup> causantes del espectro de manifestaciones clínicas que se citaron previamente,<sup>18,19</sup> se describen aquellos puntos en los cuales la VD actuaría frente a este virus.<sup>45-49</sup>

### *1- Favorece la indemnidad del epitelio respiratorio*

La permeabilidad e integridad de la pared alveolar depende de las uniones entre células epiteliales y células endoteliales capilares; por ende, la gravedad de la lesión pulmonar está directamente relacionada con el nivel de disfunción de la barrera epitelial pulmonar.<sup>50</sup> La VD mantiene las uniones estrechas, *gap* y de adherencia del epitelio respiratorio.<sup>50, 51</sup> Esta propiedad es fundamental, ya que la acción destructiva de los virus sobre ellas puede llevar a la alteración del tejido y, por lo tanto, a la progresión de la infección viral y sobreinfección por otros microorganismos, como las bacterias, siendo un mecanismo fundamental para el progreso, por ejemplo, a un cuadro clínico de neumonía<sup>10,23,52</sup> (Figura 2).

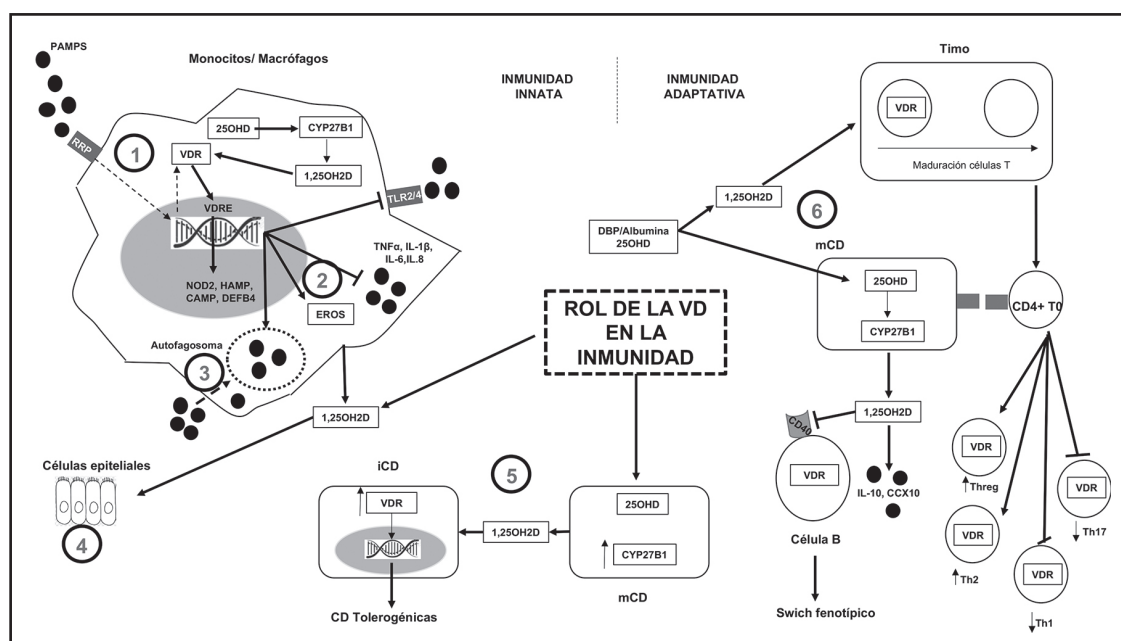
### *2- Estimula la inmunidad innata*

La VD induce la diferenciación de monocitos a macrófagos y mejora su capacidad fagocítica y quimiotáctica.<sup>46</sup> Las células de la estirpe monocito/macrófagos presentan en su superficie receptores de reconocimiento de patrones (RRP) tales como receptores tipo toll (TLR), los que interactúan con secuencias de moléculas que se repiten en grupos de patógenos denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP); prototipo de esto es el lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas.<sup>46,53,54</sup> Por la interacción de PAMP-RRP se genera una respuesta que incluye la inducción de transcripción para aumentar la expresión del VDR y CYP27B1. Esto aumen-

ta la capacidad del metabolismo de monocitos/macrófagos de transformar 25OHD a 1,25(OH)2D. Esta será en última instancia la responsable, unida al VDR, de interactuar con elementos de respuesta de vitamina D (VDRE) del ADN celular para regular positivamente la expresión de genes tales como el dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 2 (NOD2), proteína antimicrobiana de hepcidina (HAMP), catelicidina (CAMP) y  $\beta$ -defensina 4 (DEFB4). Todas estas moléculas son las que participan en la destrucción de los agentes infecciosos, alterando sus cápsides, bloqueando la invasión viral de las células, previniendo la muerte celular del epitelio respiratorio y neutralizando la actividad de las endotoxinas. De esta forma, la VD regula la producción de péptidos antimicrobianos que permiten modular la respuesta inmune reforzando la función de las células epiteliales pulmonares mejorando su función en infecciones respiratorias como COVID-19.<sup>3,46-52,55,56</sup> En otras células de inmunidad innata como las dendríticas (DC), la VD estimula la diferenciación de estas células desde fenotipos inmaduros (iDC) a fenotipos maduros (mDC) con un perfil tolerogénico y con menor capacidad de presentación de antígenos<sup>46</sup> (véase Figura 2).

### *3- Favorece la homeostasis de la oxidación y reducción celular (redox)*

La VD tiene un rol importante en esta homeostasis celular al mantener la función mitocondrial normal e inhibir las vías de estrés oxidativo modulando así la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS y los productos de la activación iNOS). Estas acciones favorecen la respuesta antiviral y disminuyen los procesos inflamatorios al suprimir las citoquinas inflamatorias tales como TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$ , IL-6, IL-8 y expresión de TLR2 /4.<sup>46, 55</sup> Estas citoquinas junto al INF $\gamma$  son las responsables de la tormenta de citoquinas que desencadena COVID-19 alterando el epitelio pulmonar<sup>46,54-56</sup> (véase Figura 2).



**Figura 2.** Esquema de la acción de la VD en la inmunidad innata y adaptativa. Acción a nivel del monocito/macrófago, las células dendríticas y los linfocitos T y B. **1.** La VD estimula la respuesta inmune innata. Las células de la estirpe monocito/macrófago presentan receptores de reconocimiento de patrones (PRR), que al interactuar con patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), desencadenan respuestas que incluyen inducción de transcripción para aumentar la expresión del receptor de vitamina D (VDR) y la enzima activadora de la vitamina D, la 1 $\alpha$ -hidroxilasa (CYP27B1). Esto aumenta su capacidad para metabolizar 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (25(OH)D) a 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (1,25(OH)2D), que estimula la síntesis de sustancias antimicrobianas: catelicidina (CAMP),  $\beta$ -defensina 2 (DEFB4), nucleotide-proteína 2=(NOD2), hepcidina (HAMP) **2.** La VD favorece los mecanismos de oxidación y disminuye producción de citoquinas inflamatorias. **3.** La 1,25(OH)2D mejora la eliminación de patógenos induciendo autofagia. **4.** La VD favorece la integridad del epitelio pulmonar. **5.** La VD promueve la diferenciación de células dendríticas (CD) inmaduras (iCD) a maduras (mCD) y favorece la formación de CD con perfil tolerogénico. **6.** La VD regula la respuesta inmune adaptativa. Cuando las células T se activan, expresan VDR y responden a 1,25(OH)2D induciendo fenotipos Th2 y Treg y supresión de fenotipos inflamatorios Th1 y Th17. La 1,25(OH)2D también puede actuar sobre las células B con disminución de CD40 y modificación fenotípica. Tomado y adaptado de Harrison SR y col., 2020.<sup>46</sup>

#### 4- Promueve el mecanismo de autofagia

La autofagia es un proceso homeostático y de degradación celular que remueve proteínas y organelas dañadas, el cual está implicado en la defensa contra las infecciones virales.<sup>56</sup> Se

ha demostrado que 1,25(OH)2D puede inducir autofagia en monocitos<sup>57,58</sup> (véase Figura 2).

COVID-19 bloquea este proceso al inducir la síntesis de la proteína quinasa 2 asociada a la fase S (Skp2), favoreciendo su acelerada



replicación e infectividad. Diversos estudios experimentales mostraron que la VD puede inhibir a la proteína Skp2, lo que permitiría recuperar el mecanismo de autofagia reduciendo la replicación viral y, por lo tanto, la carga viral y sus potentes efectos inflamatorios.<sup>59,60</sup>

#### 5- Modula la actividad de la inmunidad adaptativa

La VD actúa como intermediaria entre la inmunidad innata y la adaptativa a través de su influencia sobre la presentación de antígenos. En relación con la inmunidad adaptativa, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D tiene efecto sobre diferentes poblaciones de linfocitos T de forma directa o indirecta o ambas. Favorece la proliferación de T *helper* 2(Th2) y células regulatorias T(TReg) e inhibe la de T *helper* 1(Th1) y T *helper* 17(Th17) reduciendo la producción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias y favoreciendo la expresión de citoquinas antiinflamatorias. Estas acciones disminuirían los procesos inflamatorios y el riesgo de la “tormenta de citoquinas”, que contribuyen al empeoramiento y complicaciones de las infecciones virales respiratorias.<sup>45,52,53</sup> La 1,25(OH)<sub>2</sub>D también puede actuar sobre las células B, disminuyendo su proliferación, producción de anticuerpos y diferenciación a células plasmáticas, por modificación de su fenotipo<sup>46</sup> (véase Figura 2).

#### 6- Participa en la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

El SRAA es un complejo sistema enzimático que lleva finalmente a la generación de angiotensina II (Ang II) y otros polipéptidos de gran importancia fisiológica y fisiopatológica en la homeostasis de la presión arterial y del metabolismo del agua y del sodio. En los últimos pasos del SRAA, la angiotensina I, por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), se convierte en Ang II la cual, a través de los receptores AT1, tiene efectos tales como vasoconstricción, retención de sodio y agua, estrés oxidativo, fibrosis, hipertensión arterial y secreción de aldostero-

na por la glándula suprarrenal. Por otra parte, un homólogo de la ECA, denominado ECA2, presenta una gran especificidad para generar angiotensina 1, 9 (Ang 1,9) a partir de la Ang I y angiotensina 1, 7 (Ang 1,7) a partir de la Ang II, la cual por medio de los receptores MAS, ejerce efectos opuestos a los antes mencionados<sup>44,60-65</sup> (Figura 3).

La ECA2 se encuentra en tejidos tales como los vasos sanguíneos, riñón, intestino y células pulmonares.<sup>45,61</sup> COVID-19 se une a los receptores ECA2 de la célula pulmonar, se internaliza e induce disminución de los niveles intracelulares de esta enzima, con el consiguiente aumento de Ang II y activación local del SRAA, ambos productores del aumento de los procesos de vasoconstricción, inflamación, estrés oxidativo y fibrosis del tejido pulmonar, causantes finales de los cuadros respiratorios graves por COVID-19<sup>45,61-66</sup> (Figura 3).

La VD aumenta los niveles de ECA2, disminuyendo los niveles de Ang I y Ang II y llevando a mayor síntesis de Ang 1,9 y Ang 1,7, que contrarresta los efectos dañinos a nivel pulmonar.<sup>65,66</sup>

Otro punto es que la VD inhibe el gen de la renina, con lo cual la VD no solo actuaría compensando la acción del virus sino también beneficiaría a la población hipertensa de riesgo<sup>67</sup> (véase Figura 3).

### C. Suplementación con vitamina D

La indicación de suplementación con vitamina D como terapia coadyuvante y/o preventiva en la actual pandemia de COVID-19 se basa en:

1- Las acciones de la VD beneficiosas para combatir las infecciones virales descritas en el punto anterior (B).

2- El adelanto en investigaciones relacionadas con los mecanismos íntimos de la respuesta inmune de la VD, que podrían interferir con los que utiliza COVID-19 para la replicación viral.

3- En estudios observacionales y epide-



miológicos se ha reportado mayor incidencia de enfermedades que son de riesgo para COVID-19: diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, obesidad en pacientes con deficiencia de VD.

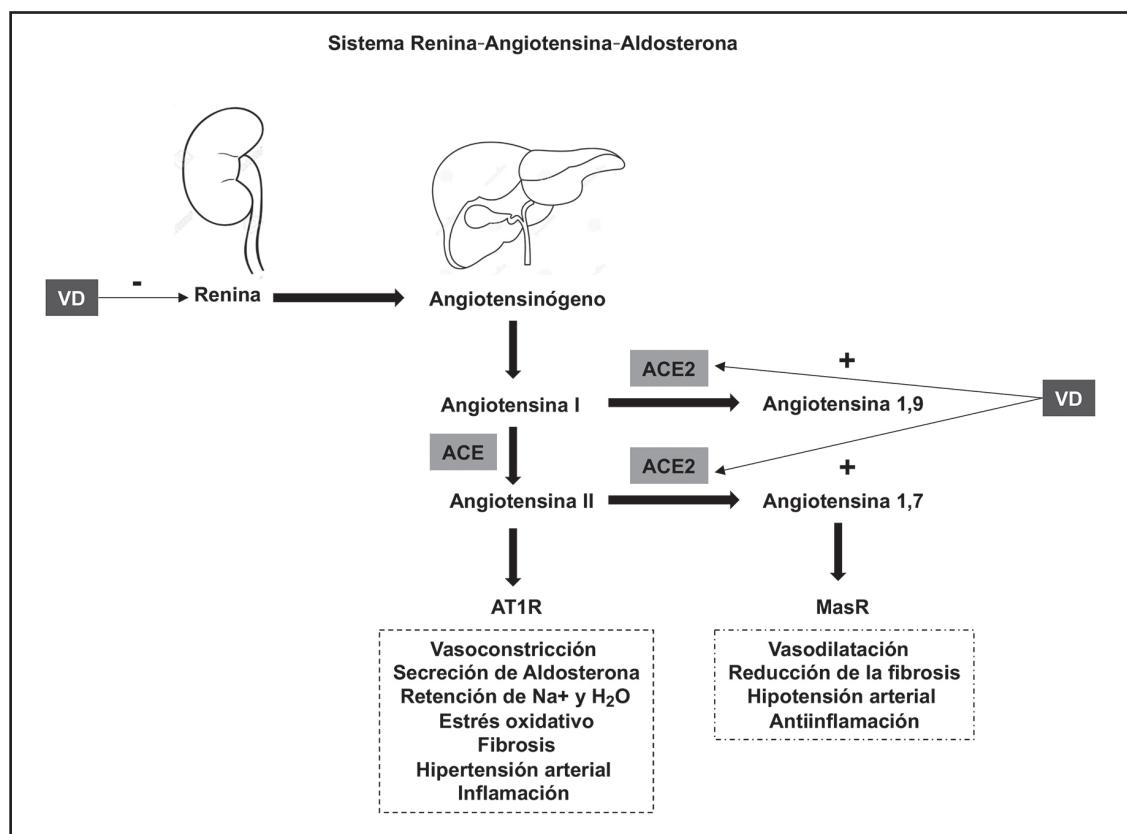
4- La alta incidencia de deficiencia de VD en adultos mayores, grupo de riesgo para formas severas, críticas y de mayor mortalidad por COVID-19.

Los resultados publicados en los diversos protocolos de suplementación con VD sobre prevención de enfermedades respiratorias han sido heterogéneos.<sup>68</sup> Esta discordancia podría deberse a varios factores: inclusión de sujetos con niveles adecuados de VD, di-

versidad en las dosis de VD utilizadas y falta de medición de niveles de 25OHD basales o postsuplementación o de ambos.

Un metaanálisis reciente de 25 protocolos de suplementación de VD aleatorizados, doble ciego y controlados, incluyó 10.993 sujetos de un rango amplio de edades (0-95 años) de 15 países, y concluyó que la suplementación con VD diaria o semanal pudo prevenir enfermedades respiratorias agudas e identificaron mayor beneficio en aquellos sujetos que además tenían basalmente déficit severo de VD.<sup>69</sup>

En otro estudio, que incluyó pacientes con antecedentes de alta frecuencia de infecciones respiratorias, se observó disminución



**Figura 3.** Esquema del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Interrelación con la VD.



del número de las infecciones respiratorias y un aumento significativo del período libre de ellas, en los que recibieron VD (comparados con placebo).<sup>70</sup>

Se ha documentado que la suplementación con VD puede disminuir las infecciones asociadas con hospitalización<sup>69</sup> y que altas dosis de VD pueden disminuir los días de internación en terapia intensiva de pacientes con deficiencia de VD y ventilados mecánicamente.<sup>71</sup>

Se han publicado recientemente trabajos que sugieren ciertas líneas para la suplementación con VD en esta pandemia de COVID-19.

Grant y col. establecen como objetivo alcanzar niveles de 25OHD entre 40-60 ng/ml. Para ello proponen dosis de VD de 2.000-5.000 UI/día. En aquellos pacientes con deficiencia de VD sugieren administrar una dosis de carga quincenal o semanal, totalizando 100.000-200.000 UI/en 8 semanas (equivalente a 1.800-3.600/día) e incluso 10.000 UI/d por un mes y luego 5.000UI/d de mantenimiento, basados en los esquemas de diferentes trabajos.<sup>73</sup>

Wimalawansa sugiere alcanzar niveles de 25OHD >30ng/ml, preferentemente >40ng/ml, y propone que la suplementación con VD sea acompañada de niveles adecuados de otros nutrientes como zinc, selenio y antioxidantes.<sup>74</sup> En el grupo de sujetos que han tenido contacto con enfermos o aquellos que presentan algunos síntomas como fiebre, sugiere utilizar una dosis de carga de 200.000-300.000UI VD acompañada de los micronutrientes nombrados para reforzar el sistema inmunológico. A la semana puede repetirse dicha dosis para llenar los depósitos de VD.<sup>74</sup>

Ebadi y Montano-Loza coinciden en la importancia de alcanzar y mantener niveles de 25OHD entre 40-60 ng/ml en los pacientes con COVID-19. Recomiendan en aquellos individuos con niveles de deficiencia VD comenzar con 100.000UI VD en la primera semana, seguidas de dosis de 50.000UI sema-

nales, idealmente con monitoreo de niveles alcanzados de 25OHD.<sup>75</sup>

Una declaración emitida recientemente en conjunto por la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Endocrine Society, European Calcified Tissue Society (ECTS), National Osteoporosis Foundation (NOF), y la International Osteoporosis Foundation (IOF), concluyó que si bien los estudios observacionales (epidemiológicos) publicados sugiere la asociación entre deficiencia de VD y una tasa mayor de COVID-19, pero esto no implica causalidad y puede relacionarse con otros factores como edad, salud general, etnia, etc. Sin embargo reconocen que la VD puede tener un rol en mejorar la respuesta inmune como ha sido demostrado en investigaciones previas y, por lo tanto, se justifica la investigación adicional sobre la suplementación de VD.<sup>76</sup>

En la actualidad ya se encuentran en realización protocolos de suplementación de VD controlados con placebo en pacientes con COVID-19, cuyos resultados no han sido publicados a la fecha.

En resumen, los esquemas terapéuticos deben adecuarse a cada individuo y debe ser indicados y controlados por el médico. Sería ideal medir basalmente los niveles de 25OHD y mínimamente algunos parámetros de metabolismo mineral (calcemia, fosfatemia, fosfatasa alcalina, índice calciuria/creatininuria).

En la población general en época de pandemia por COVID-19, la sugerencia es tener niveles de 25OHD óptimos cercanos a 40 ng/ml. Para ello se puede indicar el esquema sugerido en las Guías de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología sobre Hipovitaminosis D.<sup>72</sup> Si los niveles son inferiores, se indica una dosis de carga de 100.000UI cada 15/30 días, semanal de 50.000UI o diaria de 2000-5000UI durante 2-3 meses. Es importante controlar los niveles de 25OHD alcanzados a los 3-4 meses de comenzar la suplementación. La dosis posterior de mantenimiento oscila entre 800-2000UI/día, 50.000 UI mensual

o 100.000 UI cada 1-3 meses, dependiendo de lo que indiquen los análisis durante el seguimiento (1/3 de los pacientes logran el objetivo con la dosis mensual, 1/3 con la dosis bimestral y 1/3 con la dosis trimestral). Dicha dosis de mantenimiento se indica también para aquellos con niveles adecuados basalmente (véase Figura 4).

Como medida preventiva en pacientes al diagnóstico de COVID-19, en aquellos con síntomas leves y en sus contactos estrechos, se indicaría un esquema de carga de VD lo más temprano posible, para alcanzar rápidamente niveles óptimos con el objetivo de reducir el riesgo y la severidad de COVID-19.

En la población con COVID-19 con criterio de internación, se indicarían dosis mayores. Se hipotetiza que con dicho plan alcanzarían niveles adecuados de 25OHD para una respuesta óptima de su sistema inmunológico

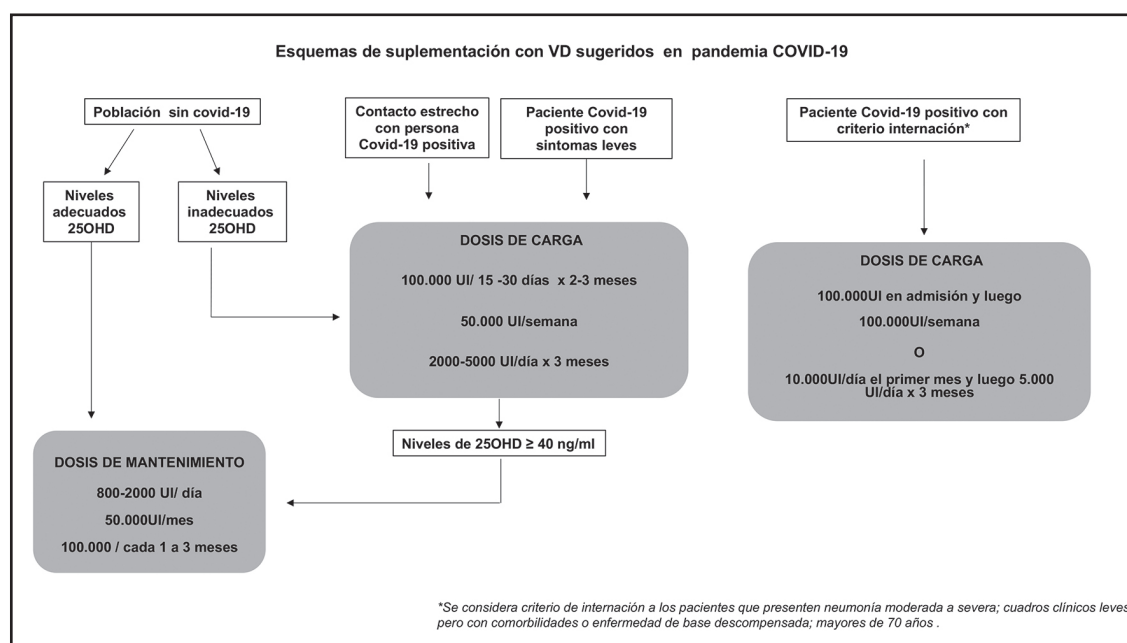
dentro de los 3-5 días<sup>74,77</sup> de la administración, lo que podría contribuir a una evolución con menos complicaciones y una recuperación más rápida (véase Figura 4).

El personal que trabaja en el área de salud debería recibir también la suplementación como una medida para prevenir la infección y su propagación.

### Conclusiones

La VD posee propiedades antivirales, antiinflamatorias y de protección pulmonar, demostrando que podría desempeñar un papel en mejorar la respuesta inmune.

La hipovitaminosis D se asocia con mayor prevalencia de las enfermedades que son de riesgo para COVID-19: diabetes, hipertensión, obesidad, enfermedades cardiovasculares, y presenta alta incidencia en el grupo de riesgo de adultos mayores.



**Figura 4.** Esquema de suplementación con VD propuesto para la pandemia por COVID-19 en los diferentes grupos poblacionales.



Actualmente se encuentran en curso diferentes protocolos de investigación de medicaciones y vacunas para COVID-19. Aunque todavía no existe evidencia publicada de los estudios controlados de suplementación con VD en la pandemia COVID-19, la administración de VD, en dosis adecuadas para alcanzar niveles de 25OHD mayores de 40-50 ng/ml, podría ser una medida coadyuvante y/o preventiva en la actual pandemia. Más aún en la situación actual de cuarentena prolongada y período invernal en la Argentina.

Es fundamental que estas medidas de suplementación de VD incluyan al personal de la Salud, a la población de mayor riesgo, a los infectados y contactos cercanos de COVID-19.

**Conflictos de interés:** las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: julio 2020

Aceptado: agosto 2020

## Referencias

1. Oliveri B. Lo que hay que saber sobre la Vitamina D. *Osteoporosis y Enfermedades Óseas* 2018; 17:9-12.
2. Bikle DD. Vitamin D. Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. *J Endocr Soc* 2020; 4(2):bvz038.
3. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* 2019; 40(4):1109-51.
4. Bikle DD, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16(4):234-52.
5. Oliveri B. Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D. Importancia de la suplementación con vitamina D para la salud músculo-esquelética y general. *Osteoporosis y Enfermedades óseas* 2016; 15:8-10.
6. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:337-42.
7. Fassi J, Russo Picasso MF, et al. Variaciones estacionales de 25-hidroxivitamina D en jóvenes y ancianos de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B. Aires)* 2003; 63:215-20.
8. Wang H, Chen W, Li D, et al. Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging and Diseases* 2017; 8:346-353.
9. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One* 2017; 12:e0170791.
10. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(17):3020.
11. Bellan M, Andreoli L, Mele C, et al. Pathophysiological Role and Therapeutic Implications of Vitamin D in Autoimmunity: Focus on Chronic Autoimmune Diseases. *Nutrients* 2020; 12(3):789.
12. McDonnell SL, Baggerly LL, French CB, et al. Incidence rate of type 2 diabetes is >50% lower in GrassrootsHealth cohort with median serum 25-hydroxyvitamin D of 41 ng/mL than in NHANES cohort with median of 22 ng/mL. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 155:239-44.
13. Qi D, Nie XL, Wu S, Cai J. Vitamin D and hypertension: Prospective study and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12:e0174298.
14. Gholami F, Moradi G, Zareei B, et al.

- The association between circulating 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular diseases: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19:248.
15. INFORME SARS-CoV-2. Sociedad Argentina de Virología División de la Asociación Argentina de Microbiología. Sociedad Argentina de Virología, 26.03.2020
  16. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8):727-733.
  17. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More than Just the Common Cold. *JAMA* 2020;10.1001/jama.2020.0757.
  18. Gandhi RT, Lynch JB, Del Río C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 10:1056/NEJMcp2009249.
  19. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 10:1056/NEJMcp2009575.
  20. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39(5):405-407.
  21. Fauci AS, Clifford Lane H, Redfield RR. Covid-19 — Navigating the Uncharted. *N Engl J Med* 2020; 382:1268-9.
  22. Martini N, Piccinni C, Pedrini A, Maggioni A. CoViD-19emalattiecroniche:conoscenzeattuali, passi futuri e il progetto MaCroScopio [CoViD-19 and chronic diseases: current knowledge, future steps and the MaCroScopio project.]. *Recenti Prog Med* 2020; 111(4):198-201.
  23. Grant Wm Lahore H, Mc Donnell SL, et al: Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and Deaths. *Nutrients* 2020; 12:988.
  24. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 - The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med* 2020; 382(19):1851-2.
  25. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2007764.
  26. Salazar E, Pérez KK, Ashraf M, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Convalescent Plasma. *Am J Pathol* 2020; S0002-9440(20)30257-1.
  27. Smith TRF, Patel A, Ramos S, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun* 2020; 11:2601.
  28. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015; 7(6):4240-70.
  29. Lee C. Controversial Effects of Vitamin D and Related Genes on Viral Infections, Pathogenesis, and Treatment Outcomes. *Nutrients* 2020; 12(4):962. Published 2020 Mar 30.
  30. Zdrengeha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol* 2017; 27(1):10.1002/rmv.1909.
  31. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020; 1-4.
  32. Kumar A, Singh MP, Kumar RS, Ratho RK. 25-Hydroxyvitamin D3 and 1,25 Dihydroxyvitamin D3 as an Antiviral and Immunomodulator Against Herpes Simplex Virus-1 Infection in HeLa Cells. *Viral Immunol* 2018; 31(8):589-93.
  33. Bjelakovic G, Nikolova D, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11(11):CD011564. Published 2017 Nov 3. doi:10.1002/14651858.CD011564.pub2
  34. Holmøy T. Vitamin D status modulates the immune response to Epstein Barr virus: Synergistic effect of risk factors in multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 2008; 70(1):66-9.
  35. Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2011; 25(10):1305-15.
  36. 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(1-2):169-80.



37. 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(6):e11088.
38. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19) (April 9, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3571484> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3571484>
39. Raharusun P, Priambada S, Budiarti C, Agung E, Budi C. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study (April 26, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3585561> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3585561>
40. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020; 12(5):1359.
41. Brown RA, Sarkar A. Vitamin D deficiency: a factor in COVID-19, progression, severity and mortality? An urgent call for research. *MitoFit Preprint Arch* 2020;doi: 10.26124/mitofit:200001
42. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32:1195-8.
43. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(6):363-74.
44. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;10:1001/jama.2020.12839.
45. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(17):1653-9.
46. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int* 2020; 106(1):58-75.
47. Gunville CF, Mourani PM, Ginde AA. The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013; 12(4):239-45.
48. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015; 7(6):4240-70.
49. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(2):365-79.
50. Chen H, Lu R, Zhang YG, Sun J. Vitamin D Receptor Deletion Leads to the Destruction of Tight and Adherens Junctions in Lungs. *Tissue Barriers* 2018; 6(4):1-13.
51. Zhang YG, Wu S, Lu R, et al. Tight junction CLDN2 gene is a direct target of the vitamin D receptor. *Sci Rep* 2015; 5:10642.
52. Zhou YF, Luo BA, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(38):e17252.
53. Szymczak I, Pawliczak R. The Active Metabolite of Vitamin D3 as a Potential Immunomodulator. *Scand J Immunol* 2016; 83(2):83-91.
54. Koivisto O, Hanel A, Carlberg C. Key Vitamin D Target Genes with Functions in the Immune System. *Nutrients* 2020; 12(4):1140. doi:10.3390/nu12041140
55. Wimalawansa SJ. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. *Biology (Basel)* 2019; 8(2):30.
56. Telcian AG, Zdrengeha MT, Edwards MR, et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res* 2017; 137:93-101.
57. Yu L, Chen Y, Tooze SA. Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms. *Autophagy* 2018; 14(2):207-15.
58. Hansen M, Nordbrandt S, Jäätelä M. Autophagy as a basis for the health-promoting effects of vitamin D. *Trends Mol Med* 2010; 16:295-302.

59. Liu D, Fang YX, Wu X, et al. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>/vitamin D receptor alleviates systemic lupus erythematosus by downregulating *skp2* and upregulating *p27*. *Cell Commun Signal* 2019; 17:163
60. Gassen NC, Niemeyer D, Muth D et al: *Skp2* attenuates autophagy through *beclin1*-ubiquitination and its inhibition reduces Mers-coronavirus infection. *Nat Commun* 2019; 10:5770.
61. Ingraham NE, Barakat AG, Reilkoff R, et al. Understanding the Renin-Angiotensin-Aldosterone-SARS-CoV-Axis: A Comprehensive Review [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Eur Respir J* 2020; 2000912.
62. Zhou X, Zhu J, Xu T. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with hypertension on renin-angiotensin system inhibitors [published online ahead of print, 2020 May 13]. *Clin Exp Hypertens* 2020; 1-5.
63. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther* 2010; 128(1):119-28.
64. 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(5):7432-8.
65. Ajabshir S, Asif A, Nayer A. The effects of vitamin D on the renin-angiotensin system. *J Nephropathol* 2014; 3(2):41-43. doi:10.12860/jnp.2014.09
66. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism* 2012; 61(4):450-8.
67. LiYC, KongJ, WeiM, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229-38.
68. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356:i6583.
69. Bergman P, Norlin AC, Hansen S, Björkhem-Bergman L. Vitamin D supplementation improves well-being in patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Res Notes* 2015; 8:498.
70. Youssef DA, Ranasinghe T, Grant WB, Peiris AN. Vitamin D's potential to reduce the risk of hospital-acquired infections. *Dermatoendocrinol* 2012; 4(2):167-75.
71. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, et al. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: A pilot double blind randomized controlled trial. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 2016; 4:59-65.
72. Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E. Guía Práctica de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Hipovitaminosis D. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2013; 50:140-56.
73. Grant W. Re: Preventing a covid 19 pandemic: Can vitamin D supplementation reduce the spread of COVID 19? Try first with health care workers and first responders. 2020. doi: 10.1136/bmj.m810 <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr4236>
74. Wimalawansa SJ. Global epidemic of Coronavirus-Covid-19: What can we do to minimize risks. *European Journal of biomedical and pharmaceutical sciences* 2020; 7:432-8.
75. Ebadi M, Montano-Loza AJ. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr* 2020; 1-4.
76. American Society for Bone and Mineral Research. Joint guidance on vitamin D in the era of covid-19 from the ASBMR, AACE, endocrine society, ECTS, NOF, and IOF. <https://www.asbmr.org/about/statement-detail/joint-guidance-on-osteoporosis-management-covid-19>. Último ingreso 20 de julio de 2020.
77. Oliveri B, Mastaglia SR, Brito GM, et al. Vitamin D3 seems more appropriate than D2 to sustain adequate levels of 25OHD: a pharmacokinetic approach. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69(6):697-702.