

Clínica e Investigación en Arteriosclerosis

El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisoriosa para prevenir o tratar la infección por COVID-19 Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Revisión
Section/Category:	Investigación Clínica
Keywords:	COVID-19; vitamina D; sistema renina-angiotensina-aldosterona; efectos anti-inflamatorios; acciones inmuno-moduladoras; prevención-tratamiento
Corresponding Author:	Walter Manucha Mendoza, ARGENTINA
First Author:	José Luis Mansur
Order of Authors:	José Luis Mansur Carlos Tajer Javier Mariani Felipe Inserra León Ferder Walter Manucha
Abstract:	<p style="text-align: justify;">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 anti-infecciosa e inmuno-moduladora que ejerce mejorando las barreras intercelulares por estímulo de la inmunidad innata, así como también por modulación de la inmunidad adaptativa. También, la vitamina D reduce la producción de citoquinas inflamatorias como IL-2 e interferón gamma (INFγ). Más recientemente se han demostrado múltiples efectos pleiotrópicos sobre las acciones de vitamina D a nivel anti-inflamatorio e inmuno-modulador. 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 mecánico 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 por 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 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 el emprendimiento de estudios clínicos adecuados para validar los beneficios de utilizar altas dosis de vitamina D en beneficio de la salud pública y sobre todo en tiempos de esta emergencia por COVID-19.</p>

Argentina, April 23, 2020

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOESCLEROSIS

Director: Xavier Pintó Sala (Barcelona)

Director Adjunto: Jesús Millán Núñez-Cortés (Madrid)

Redactor Jefe: Josep Ribalta (Reus)

I am submitting the review entitled "**VITAMIN D HIGH DOSES SUPPLEMENTATION COULD REPRESENT A PROMISING ALTERNATIVE TO PREVENT OR TREAT COVID-19 INFECTION**" or "**EL SUPLEMENTO CON ALTAS DOSIS DE VITAMINA D PODRÍA REPRESENTAR UNA ALTERNATIVA PROMISORIA PARA PREVENIR O TRATAR LA INFECCIÓN POR COVID-19**" so that it can be considered for publication in your prestigious journal "**CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOESCLEROSIS**".

The authors highlight a topic that keeps the global scientific and medical audience worried. As we describe in the abstract, there is not enough evidence to justify supplementing vitamin D in the prevention and treatment of COVID-19 infection, however, 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.

The authors consent to the submission of the paper and stated that no part of the manuscript is under review in any other journal.

I will be looking forward to receiving your reply.

Sincerely yours,

Walter Manucha PhD

Área de Farmacología, Departamento de Patología
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Cuyo
Centro Universitario. CP 5500
Mendoza. ARGENTINA
FAX: 54-0261-4287370
Telephone: 54-261-4135000 Ext. 2739
E-mail: wmanucha@yahoo.com.ar

Ética de la publicación

1. ¿Su trabajo ha comportado experimentación en animales?:

No

2. ¿En su trabajo intervienen pacientes o sujetos humanos?:

No

3. ¿Su trabajo incluye un ensayo clínico?:

No

4. ¿Todos los datos mostrados en las figuras y tablas incluidas en el manuscrito se recogen en el apartado de resultados y las conclusiones?:

Sí

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

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

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

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 anti-infecciosa e inmuno-moduladora 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 vitamina D a nivel anti-inflamatorio e inmuno-modulador. 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 exagera 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 por 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 el emprendimiento de diseños clínicos adecuados para validar los beneficios de utilizar altas dosis de vitamina D en beneficio de la salud pública y sobre todo en tiempos de esta emergencia por COVID-19.

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

1
2
3 general underlying mechanisms should be considered. One would be the anti-infectious and
4 immunomodulatory action that it exerts by improving intercellular barriers by stimulating innate
5 immunity, as well as by modulating adaptive immunity. Also, vitamin D reduces the production of
6 inflammatory cytokines, such as IL-2 and interferon-gamma (INF γ). More recently, multiple
7 pleiotropic effects have been demonstrated on the actions of vitamin D at the anti-inflammatory and
8 immunomodulatory level with positive results in studies with influenza, coronavirus, and other
9 respiratory infections. An inverse relationship between serum vitamin D levels and the prevalence
10 of the respiratory infectious disease has been described. Of interest, another mechanistic approach
11 responds to considering the inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which
12 is exacerbated in COVID-19 infection because the virus binds to the enzyme ACE2, making more
13 angiotensin II available to cause damage. Vitamin D inhibits mediators of RAAS -present in all
14 cells of the body- and by inhibiting ACE activity and increasing ACE2, it lowers angiotensin II
15 levels. We present studies with proposals for recommended doses of vitamin D, and although a
16 single guideline is not specified, the possible benefits are promising. Finally, the purpose of this
17 review is to share this idea with health professionals to ignite the debate and call for critical
18 reflection, so that it can contribute to the undertaking of more and better clinical designs to validate
19 the benefits of using high doses of vitamin D for the benefit of public health and especially in times
20 of crisis for COVID-19.
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

40 **Palabras clave**

41
42
43 COVID-19; vitamina D; sistema renina-angiotensina-aldosterona; efectos anti-inflamatorios;
44 acciones inmuno-moduladoras; prevención; tratamiento
45
46

47 **Keywords**

48
49
50
51 COVID-19; vitamin D; renin-angiotensin-aldosterone system; anti-inflammatory effects; immuno-
52 modulating actions; prevention; treatment
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1. 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 drogas antiretrovirales, corticoides, inmuno-moduladoras, entre otras. 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 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 avalen los beneficios de implementar altas dosis de vitamina D en la población y/o pacientes expuestos al SARS-CoV-2. Sin embargo, la hipótesis y su validación 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 osteo-articular, cardiovascular, riñones e inclusive pulmones¹. Consecuentemente surge el planteo 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 fosfo-cálcico^{4,5}.

Para destacar, más de dos décadas atrás fue descrita una diversidad de acciones para la vitamina D que incluían tanto las relacionadas al metabolismo fosfo-cálcico 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 también como 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 afecciones infecciones, autoinmunes y alérgicas⁷. Estos

1
2
3 hallazgos justifican las elucubraciones sobre los antecedentes evolutivos y dan soporte a la idea que
4 probablemente su rol primario sea el de defensa celular y tisular a través de mecanismos
5 inmunológicos y/o regulación de procesos inflamatorios. Adicionalmente, la evolución también le
6 posibilitó interactuar con otros sistemas fundamentales en el mantenimiento de la homeostasis
7 celular. Así, la vitamina D se contrapone y/o modula las vías de señalización de otro sistema
8 ancestral, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), caracterizado por regular el medio
9 interno y la hemodinamia en organismos superiores, pero y de central interés para la presente
10 revisión, también funciona como un complejo sistema pro-inflamatorio¹. Por ello, no resulta casual
11 que la mayoría de las células de mamíferos expresen tanto VDR como receptores y enzimas del
12 SRAA. La vitamina D, sus metabolitos y receptores por un lado, y el SRAA por el otro,
13 representarían las dos caras de una misma moneda -el mantenimiento del delicado equilibrio de
14 defensa celular- siendo mediadores de procesos pro y anti-inflamatorios.
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

26 Paralelamente, a la existencia de VDR en casi todas las células del organismo, y no sólo a nivel
27 renal, también se ha demostrado la presencia de la enzima 1 α -hidroxilasa lo que sugiere cierta
28 independencia entre los niveles circulantes de vitamina D respecto de los niveles intracelulares⁸.
29 Este concepto complejiza la comprensión sobre el valor diagnóstico/pronóstico de las
30 determinaciones de vitamina D circulante y su posible implicancia en enfermedades no
31 clásicamente relacionadas a vitamina D como el cáncer, la esclerosis múltiple y la pre-eclampsia,
32 entre otras⁹.
33
34
35
36
37
38
39

40 **2. Acciones de la vitamina D vinculadas al eje infección, inflamación, repuesta inmune y lesión** 41 **de órganos blanco**

42 **2.1. Vitamina D como hormona anti-infecciosa e inmuno-moduladora**

43 Como previamente fuera mencionado, la vitamina D puede disminuir el riesgo de infecciones por
44 diversos mecanismos que incluyen la de participar en la integridad de una barrera física y mejorar la
45 inmunidad innata celular y/o la adaptativa¹⁰.
46
47

48 El efecto de barrera se ejercería mediante la estimulación de genes que codifican proteínas
49 relacionadas con la integridad y uniones celular tales como ocludina (uniones estrechas), conexina
50 43 (uniones gap) y caderina E (uniones adherentes)¹¹. Al respecto, cabe aclarar que en general los
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3 virus alteran la integridad de esas barreras lo que aumenta su grado de infectividad¹², por ello
4 resulta promisorio la actividad de mantener íntegra la barrera celular demostrada para vitamina D.
5
6

7
8 Por otro lado, y con relación al sistema inmune propiamente dicho, se ha podido establecer que
9 células especializadas en defensa como macrófagos, monocitos, células dendríticas, linfocitos T y
10 B, expresan VDR y enzimas para la síntesis de vitamina D^{13,14}. El estímulo que ejerce la vitamina D
11 sobre la inmunidad innata celular se realiza mediante la inducción de péptidos antimicrobianos
12 como catelicidina y beta 2 defensina. Catelicidina altera las membranas y actúa sobre bacterias,
13 virus, hongos y hasta el bacilo de Koch. Además, contribuye a disminuir la denominada “tormenta
14 de citoquinas” que ocurre en infecciones virales severas como las descritas para COVID-19¹⁵,
15 inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias de células Th1 como el factor de necrosis
16 tumoral alfa (TNF α) e interferón gamma¹⁶. Mientras que el péptido humano beta 2 defensina es
17 producida por células epiteliales y presenta una potente actividad antimicrobiana contra bacterias
18 Gram negativas y Cándida, esto ha permitido postular que beta 2 defensina podría contribuir a
19 reducir la frecuencia de infecciones en piel y -de interés para esta revisión- en tejido pulmonar¹⁷.
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

31 Con relación a vitamina D y su acción sobre la inmunidad adaptativa, esta se realiza por supresión
32 de las respuestas mediadas por células T helper tipo 1 (Th1), reduciendo la producción de las
33 citoquinas pro-inflamatorias como interleucina 2 (IL-2) e interferón gamma (INF γ)¹⁸. Asimismo,
34 promueve la producción de citoquinas anti-inflamatorias por las células Th2, colaborando con la
35 inhibición de Th1, y la inducción de células regulatorias T.
36
37
38
39
40

41 En consideración de los antecedentes citados, resulta oportuno mencionar que múltiples estudios
42 han podido demostrar que las personas con enfermedades crónicas tienen menores niveles de
43 vitamina D en relación con los sujetos sanos. Inclusive se ha discutido si el déficit es causa o
44 consecuencia de estas afecciones (la vitamina D puede ser consumida en su papel de defensa frente
45 a la injuria). No obstante, lo que resulta contundente a la luz de la evidencia es que existe una fuerte
46 asociación entre el déficit y la presencia de enfermedades no clásicas para el espectro de la vitamina
47 D. Con respecto a los estudios de suplementación contra placebo, son escasos y la mayoría de ellos
48 fueron realizados con dosis bajas, durante lapsos de tiempo breve, o en sujetos saludables con
49 valores normales de vitamina D. Estos diseños difícilmente pudieron establecer beneficios, mientras
50 que -como era de suponer- no demostraron diferencias y/o algún beneficio al comparar individuos
51 de condiciones semejantes^{19,20}. Sin embargo, se ha reportado relación inversa entre el status de la
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3 vitamina D y la ocurrencia de diversas enfermedades virales (dengue, hepatitis, herpes virus, HIV,
4 influenza, virus sincitial respiratorio, rotavirus, infecciones del tracto respiratorio alto, entéricas,
5 urinarias, neumonía, otitis media, vaginitis, sepsis, hepatitis y HIV²¹.
6
7
8

9 **2.2. Vitamina D e infecciones virales**

10 **2.2.1. Gripe (Influenza estacional)**

11
12
13
14
15 El virus de la influenza afecta al tracto respiratorio por infección viral directa o por daño a la
16 respuesta del sistema inmune. Además, se ha reportado que un tercio de los pacientes hospitalizados
17 con influenza confirmada desarrollan neumonía, y esto fue más prevalente en niños y ancianos, o en
18 pacientes pulmonares crónicos, cardíacos, fumadores o inmunocomprometidos²². Se conoce que la
19 supervivencia del virus es mayor en las estaciones con bajas temperaturas, pero además ha sido
20 sugerido que el aumento de la incidencia en invierno puede responder también a la menor radiación
21 solar y consecuentemente un inferior nivel de vitamina D²³. Luego y como resultado de un pobre
22 nivel de vitamina D, serían sintetizados menos péptidos endógenos con propiedades antibióticas
23 (defensinas y catelicidinas) como los citados previamente. Al respecto, la producción de catelicidina
24 es dosis-dependiente del nivel de vitamina D. Más específicamente, se estableció que 30 ng/mL de
25 vitamina D son requeridos como mínimo para la óptima inducción de catecilidina²⁴. Este mismo
26 nivel de vitamina D fue establecido como valor de corte (Third National Health and Nutrition
27 Examination Survey) para menor incidencia de infecciones respiratorias altas²⁵.
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

40
41 Posteriormente, en 2018 se revisó el rol de la vitamina D y la influenza, y como resultado del
42 análisis en estudios de suplementación contra placebo, utilizando distintas metodologías y
43 posologías, se pudieron establecer resultados positivos en la mayoría de ellos²⁶⁻²⁸. Además, el
44 estudio GrassrootsHealth, basado en cuestionarios a 12.605 participantes donde se confrontaba la
45 presencia o no de síndrome gripal en los últimos 6 meses y medición de vitamina D, estableció que
46 los individuos con niveles del orden de los 60 ng/mL de vitamina D o valores superiores,
47 presentaron un riesgo 43% menor de enfermedades como influenza en relación a aquellos que
48 tenían valores iguales o inferiores a 20 ng/mL ($p < 0,0001$)²⁹
49 (<https://www.grassrootshealth.net/project/our-scientists/>).
50
51
52
53
54
55
56
57

58 **2.2.2. Infecciones por coronavirus**

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

10
11 Pero también existen otras variables de interés para analizar como la étnica. Actualmente, las tasas
12 de morbilidad y mortalidad por COVID-19 en individuos afroamericanos o negros son las más altas
13 en muchos lugares del mundo. Específicamente, una encuesta sobre la comunidad estadounidense y
14 la Universidad Johns Hopkins indicó que la tasa de infección es más del triple y la tasa de
15 mortalidad es 6 veces más alta en los condados con predominio de personas negras que en aquellos
16 con mayorías blancas³¹. Cabe destacar que si bien este hallazgo podría responder a múltiples
17 factores confundidores como la variable socioeconómica, resulta innegable el dato objetivo de saber
18 que los afroamericanos presentaban niveles séricos bajos de vitamina D respecto a la población de
19 raza blanca³². Destaca el hecho que dentro de la etnia afroamericana se pudo establecer una mayor
20 casuística en estados con menor exposición solar y más frío.

21
22 En consecuencia, la línea de razonamiento nos orienta a inferir que en todos los casos donde existan
23 niveles de vitamina D bajos o muy bajos, se verán favorecidos los mecanismos mediante los cuales
24 virus como el de la influenza y coronavirus, podrán alterar con mayor facilidad el epitelio pulmonar
25 a través de una mayor producción de citocinas Th1 como parte de la respuesta inmune innata a la
26 propia infección viral¹⁶. Del mismo modo, bajos niveles de vitamina D, favorecerían la liberación
27 de interferón γ ¹⁸, resultando en última instancia responsable de la injuria en la fase tardía de la
28 patología por SARS-CoV-2³³. Aquí la denominada “tormenta de citoquinas” favorecida por el
29 déficit de vitamina D, complicará aún más estas infecciones virales, como lo reportado para
30 COVID-19 donde se producen verdaderos estallidos de las citocinas Th2 (IL 4 y 10)¹⁵.

31
32 No obstante, los recientes hallazgos sobre posibles efectos anti-virales de la vitamina D, aún
33 resultan poco conocidos sus complejos mecanismos en profundidad. Esto responde a la intrincada
34 relación establecida entre las infecciones virales y la vitamina D que incluye entre otros factores la
35 inducción del estado antivírico, las características inmuno-reguladoras funcionales, la interacción

1
2
3 con factores celulares y virales, la inducción de autofagia y apoptosis, alteraciones genéticas y
4 epigenéticas. Al parecer la vitamina D interfiere de manera transitoria las vías de señalización
5 intracelular viral provocando un efecto modulador esencial en la transcripción del gen viral²¹.
6
7
8

9 **2.2.3. Acciones antiinflamatorias y antioxidantes de la vitamina D a nivel pulmonar**

10
11
12 Las células epiteliales pulmonares tienen una alta expresión de la enzima 1 α -hidroxilasa, lo que
13 permite la síntesis local de 1,25-dihidroxi vitamina D, la forma más activa de vitamina D, también
14 llamada calcitriol. El calcitriol inhibe la producción y secreción de muchas citocinas de las células
15 del músculo liso bronquial como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, RANTES
16 (regulador en la activación de células T normales expresadas y secretadas) y metaloproteinasas de
17 matriz, lo que conduce a una reducción de la proliferación e inflamación en las células del músculo
18 liso pulmonar. La vitamina D estimula la síntesis de interleucina 10 por las células CD4+ CD25+
19 Foxp3+ y T-reguladoras. Al mismo tiempo, inhibe la activación de las células dendríticas regulando
20 negativamente la expresión de CD80/86 y CD40. Además, y como previamente se hiciera mención
21 la vitamina D estimula la expresión de catelicidina y muchas otras moléculas antiinfecciosas^{34,35}.
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

32 La suplementación con 1,25-dihidroxi vitamina D suprime el reclutamiento de eosinófilos y
33 linfocitos en las vías respiratorias, disminuye la producción de IL-4 de las células T e inhibe la
34 migración de las células T atenuando la respuesta inflamatoria³⁶. Además funciona como adyuvante
35 para otras terapias como la inmunoterapia contra alérgenos³⁷. La administración simultánea de
36 vitamina D y dexametasona en pacientes asmáticos resistentes a los esteroides, aumentó la síntesis
37 de IL-10 a niveles similares a los encontrados en pacientes sensibles a los esteroides tratados solo
38 con dexametasona³⁸.
39
40
41
42
43
44
45

46 También se ha descrito la reducción significativa de los niveles séricos de IgE y eotaxina en un
47 modelo de asma por el tratamiento con vitamina D³⁹. Además, disminuyó la infiltración de células
48 inflamatorias en las vías respiratorias, los niveles séricos de IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa
49 (TNF α) e IL-1 β , así también como la expresión de la proteína apoptótica asociada a Bcl 2, caspasa
50 3, TLR4, NF- κ B y NF- κ B p65 fosforilada. Consecuentemente, la vitamina D elevó los niveles
51 séricos de IL-10 reduciendo la respuesta inflamatoria y apoptótica en ese modelo de ratón
52 asmático⁴⁰. De interés, la vitamina D suprimió la síntesis de 8-isoprostano (8-iso), IL-6 y factor
53 estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos en células epiteliales bronquiales humanas
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3 expuestas a partículas contaminantes. Además, aumentó la expresión del gen de la vía antioxidante
4 G6PD y los niveles de glutatión oxidado, por lo que se infiere que la vitamina D parece proteger
5 pulmones y vías respiratorias en la patología asmática a través de sus efectos antiinflamatorios y
6 antioxidantes⁴¹.
7
8
9

10
11 En un modelo murino de inflamación pulmonar inducida por bleomicina, el calcitriol redujo la
12 inflamación pulmonar temprana al atenuar la infiltración de células inmunes, reprimir la secreción
13 de citocinas inflamatorias, bloquear la translocación nuclear del factor nuclear kappa B (NF-κB)
14 p65, inhibir la fosforilación de p38 MAPK pulmonar y proteína quinasa B (Akt), atenuando la
15 actina alfa del músculo liso (un marcador para la transición epitelial-mesenquimatosa en los
16 pulmones, que promueve la fibrosis), y disminuyó la fosforilación del factor de crecimiento
17 transformante beta 1 (TGF-β1) regulada por aumento y Smad⁴². El calcitriol también causó una
18 reducción del 40% en el reclutamiento de neutrófilos a los pulmones en un modelo animal de lesión
19 pulmonar aguda. Este efecto antiinflamatorio de la vitamina D puede estar mediado por la
20 inhibición de la secreción de IL-8 a nivel pulmonar⁴³.
21
22
23
24
25
26
27
28
29

30
31 La administración de vitamina D a ratas neonatas con lesión pulmonar inducida por hiperoxia
32 (como modelo de displasia broncopulmonar) causó la atenuación de esta lesión a través de varias
33 acciones protectoras, como preservar la integridad de la estructura pulmonar, disminuir la
34 inflamación al regular negativamente la activación de TLR4, reduciendo la deposición de la matriz
35 extracelular y la inhibición de la apoptosis de las células pulmonares⁴⁴. La vitamina D también ha
36 demostrado tener efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios en el tratamiento de la fibrosis
37 quística de las vías respiratorias, ya que reduce la expresión de CD279 (PD-1) en las células T
38 CD4+ y CD8+. Además, la vitamina D disminuyó la frecuencia de CD8+ T y células T invariantes
39 asociadas a la mucosa que co-expresan los marcadores de activación de CD38 y el antígeno D de
40 los leucocitos humanos. Por lo tanto, el tratamiento con vitamina D evitaría la progresión del daño
41 pulmonar asociado con la fibrosis quística de las vías respiratorias⁴⁵.
42
43
44
45
46
47
48
49
50

51
52 El estrés oxidativo que causa el humo del tabaco empeora la progresión de la enfermedad pulmonar
53 obstructiva crónica (EPOC). En este sentido, la vitamina D también se ha propuesto como un
54 antiinflamatorio y antioxidante natural capaz de mejorar el pronóstico de esta patología pulmonar
55 en pacientes fumadores⁴⁶. De hecho, se ha observado que los pacientes con EPOC tienen niveles
56 plasmáticos más bajos de vitamina D que los pacientes sanos, lo que sugiere una posible correlación
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3 entre una defensa antioxidante deficiente y el desarrollo de esta enfermedad pulmonar⁴⁷. De interés
4 central para el presente trabajo de revisión, hace algunos años nuestro grupo planteó la discusión
5 sobre una pandemia mundial de deficiencia de vitamina D como una posible explicación a la
6 elevada actividad inflamatoria celular inducida por el SRAA¹. La discusión original involucró un
7 número significativo de patologías, principalmente cardiovasculares, pero todas ellas de base
8 inflamatoria similar. En la actualidad, con el enfoque central en la inflamación pulmonar aguda
9 causada por COVID-19, el Estudio Longitudinal Irlandés sobre el Envejecimiento (TILDA 2020)
10 refuerza la idea de que una suplementación adecuada de vitamina D, especialmente en personas
11 mayores, puede ser beneficiosa para la población de grupos vulnerables durante este brote
12 pandémico por COVID-19⁴⁸. En este sentido, la vitamina D inhibe a la proteína Skp2 que juega un
13 papel central en el mecanismo de replicación viral del COVID19⁴⁹, y que utiliza el bloqueo de la
14 autofagia para su acelerada replicación e infectividad. El virus induce a la ya mencionada Skp2, que
15 a su vez inactiva a la Beclina1, un componente esencial del proceso autofágico. (Figura)

26 27 **3. Vitamina D, COVID-19 y SRAA**

28
29
30
31 La infección por coronavirus produce un riesgo elevado de complicaciones y mortalidad en los
32 ancianos, hipertensos, diabéticos o pacientes que padecen enfermedades cardíacas o pulmonares
33 previas. Los informes iniciales de la evolución de los pacientes en China, donde estalló la epidemia,
34 mostraron que los pacientes con las condiciones clínicas mencionadas anteriormente tenían entre
35 tres y cuatro veces más complicaciones respiratorias, hospitalizaciones y mortalidad que los que no
36 tenían tales condiciones preliminares^{50,51}.

37
38
39
40
41
42
43 Una de las complicaciones más frecuentes es la hipertensión arterial y como factor de riesgo
44 relevante condujo a diferentes especulaciones. En este sentido, y con resultados provenientes desde
45 las ciencias básicas, se propuso como hipótesis que los medicamentos que bloquean al SRAA
46 (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, IECA y los bloqueantes de receptores de
47 angiotensina II, BRA), podrían aumentar el riesgo para los pacientes con COVID-19. Esto se
48 fundamentaría en su mecanismo de acción que aumentaría la producción de la enzima convertidora
49 de angiotensina tipo 2 (ECA2)⁵². El trabajo experimental demostró que el uso de estas drogas
50 aumenta los niveles de ECA2⁵³ (4). ECA2 es el receptor al que los coronavirus, tanto el SARS-
51 COV como el SARS-COV2 (COVID-19), se unen para ingresar a la célula^{54,55}. La hipótesis
52 planteada por los autores y declarada nuevamente en una carta editorial más reciente es que el
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3 aumento de ECA2 podría aumentar la carga viral, lo que a su vez explicaría el aumento de la
4 morbilidad y la mortalidad.
5

6
7 Tal hipótesis no prosperó debido entre otros aspectos a que los primeros informes de China no
8 declararon si los pacientes infectados que recibieron medicamentos del tipo IECA/BRA tuvieron
9 una peor evolución en su curso clínico. De hecho, hasta la fecha se carece de datos que muestren
10 una relación causal entre el aumento de ECA2 y el aumento de la mortalidad por COVID-19. Los
11 estudios que se disponen no describen si los pacientes recibían IECA/BRA, y solo por información
12 indirecta se puede inferir que aproximadamente un 33% de ellos estaban bajo dichos tratamientos.
13 Tampoco se ha demostrado que la hipertensión e inclusive la diabetes, fueran predictores de riesgo
14 independientes⁵⁶.
15
16
17
18
19
20
21
22

23 Las sociedades científicas internacionales muy criteriosamente acordaron que no hay evidencia que
24 sugiera que se deba modificar los tratamientos con bloqueadores RAAS, de modo tal que se acepta
25 que la interrupción del tratamiento conlleva un riesgo muy alto. De hecho, si existe evidencia de lo
26 contrario y convalida la decisión de dichas sociedades. En efecto, se estudiaron pacientes
27 hipertensos hospitalizados por COVID-19, y el uso de IECA/BRA se asoció con un menor riesgo de
28 mortalidad por todas las causas en comparación con los pacientes no tratados con IECA/BRA. Los
29 autores reconocen que la interpretación del estudio debe contemplar posibles factores de confusión,
30 sin embargo concluyen que es poco probable que el uso de IECA/BRA se asocie con un mayor
31 riesgo de mortalidad en pacientes COVID-19 positivos⁵⁷.
32
33
34
35
36
37
38
39
40

41 En contraposición a la hipótesis del no uso de IECA/BRA en hipertensos, otros autores han
42 propuesto una perspectiva diferente. Aquí la hipótesis sería una posible acción protectora de los
43 bloqueadores del RAAS en la infección por COVID-19^{58,59}. En acuerdo, se han registrado dos
44 ensayos clínicos, aún no iniciados, para evaluar la acción de losartan en el curso de la infección
45 viral. (# NCT04312009 y # NCT04311177 Clinicaltrials.gov).
46
47
48
49
50

51 La hipótesis sobre la utilidad de los bloqueadores de RAAS también proviene de la mecánica que
52 utiliza el virus para ingresar a la célula mediante los receptores ECA2 y concomitante reducción de
53 los niveles intracelulares de ECA2. La ECA2, a diferencia de la ECA clásica, degrada la
54 angiotensina II de modo que la reducción inducida por el virus agrava la acción patogénica de la
55 mayor concentración de angiotensina II en el pulmón⁶⁰. Los niveles de ECA2 ejercen una acción
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3 protectora sobre el parénquima pulmonar. Al respecto, existe evidencia de que niveles elevados de
4 ECA2 a nivel del tejido pulmonar son relevantes en el proceso de defensa contra las infecciones
5 virales respiratorias. El mecanismo dilucidado sería que ECA2 disminuye la liberación masiva de
6 citocinas y el consecuente infiltrado inflamatorio que conduce a las conocidas complicaciones
7 respiratorias graves⁶¹. En consecuencia, la sugerencia inicial de discontinuar los bloqueadores de
8 RAAS puede ser una estrategia contraproducente para la evolución del paciente, y esto no solo al
9 desestabilizar sus niveles de presión arterial en un momento clínico complejo sino también a través
10 del posible riesgo de eliminar el factor protector de un aumento de ECA2 en la patogénesis
11 pulmonar por COVID-19.
12
13
14
15
16
17
18
19

20 Paralelamente, existe otra forma de contrarrestar a la consecuente exaltación del RAAS,
21 especialmente mediante la inducción de la ECA2. Esto puede lograrse mediante la administración
22 de dosis apropiadas de vitamina D. Los niveles más altos de cualquiera de los elementos están
23 inversamente asociados con los niveles más bajos del otro. Existe abundante evidencia de que la
24 administración de vitamina D atenúa la actividad RAAS a nivel circulante, pero notablemente más a
25 nivel tisular e intracelular¹. De esta manera, la vitamina D bloquearía la cascada inflamatoria por
26 reducción de la actividad del RAAS⁶².
27
28
29
30
31
32
33

34 La vitamina D reduce la actividad de ECA y aumenta la actividad de ECA2 lo cual tiene un efecto
35 protector a nivel pulmonar, restaurando el equilibrio ECA/ECA2. Esta restauración del equilibrio
36 mediada por la vitamina D ha resultado clave en la reducción de los eventos respiratorios en
37 modelos experimentales⁶³. Los bajos niveles de vitamina D están asociados con un aumento de las
38 infecciones respiratorias. En ensayos clínicos controlados, la administración de vitamina D también
39 ha demostrado un efecto protector sobre las infecciones en sujetos sanos y pacientes con
40 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)^{26,64-67}.
41
42
43
44
45
46
47

48 De interés particular, se han publicado diferentes ensayos sobre el tema y también revisiones
49 sistemáticas a través de metanálisis. En su mayoría informan beneficios en la reducción de
50 afecciones respiratorias, varios de ellos usaron suplementos de vitamina D⁶⁸⁻⁷⁷. También se han
51 reportado beneficios potenciales recientemente en infecciones por el virus del dengue^{78,79}. (Figura)
52
53
54
55
56

57 **4. Conductas sugeridas acorde a los niveles de vitamina D**

58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3 Al respecto, se ha demostrado que el grado de protección contra infecciones aumenta a medida que
4 aumentan los niveles de vitamina D, pero esta relación no ha permitido establecer un nivel de corte
5 adecuado aún. No obstante, un estudio observacional reportó que valores de 38 ng/mL resultan
6 apropiados para disminuir el riesgo de infecciones respiratorias agudas virales⁸⁰. Por otro lado,
7 algunos autores sugieren mantener un nivel de vitamina D de por lo menos 30 ng/mL o incluso
8 mantenerlo en un rango de entre 40-60 ng/mL para reducir los procesos infecciosos. Así se pudo
9 establecer que las infecciones intrahospitalarias post quirúrgicas fueron tres veces mayores con
10 valores de vitamina D inferiores a 30 ng/mL⁸¹ y que estas infecciones disminuían un 33% por cada
11 10 ng/mL de incremento en los niveles de vitamina D⁸².

12
13
14 Conforme con la evidencia médica, la conducta clínica habitual sugiere que ante un déficit severo
15 de vitamina D se debe establecer un esquema terapéutico en dos etapas, la primera con una alta
16 dosis de carga y luego otra menor de mantenimiento⁸³. En este sentido, se ha reportado el uso de la
17 denominada “dosis de carga” de vitamina D para llegar a un nivel objetivo en donde se puede lograr
18 una concentración plasmática de vitamina D de 30 ng/mL empleando distintos regímenes
19 posológicos (diaria, semanal, quincenal, mensual). De interés, en pacientes con elevación de
20 marcadores inflamatorios como los obesos se ha establecido que el aporte necesario debe ser 2 a 3
21 veces superior al establecido para la población general, y ante sobrepeso por lo menos 1,5 veces
22 superior a la población general⁸⁴.

23
24
25 Las emergentes circunstancias actuales de pandemia por COVID-19 requieren de conductas
26 terapéuticas de base científico/racional e inclusive como se mencionó previamente, empíricas. Con
27 respecto a lo que se conoce de vitamina D, resulta aún escaso su protagonismo pero paulatinamente
28 contamos con más datos que la avalan como estrategia adyuvante para intentar brindar una rápida y
29 efectiva protección frente el riesgo de infección por el SARS-CoV-2. En este sentido, existen
30 distintas posturas como dosis diarias por un tiempo corto o bien el empleo de una dosis de carga
31 inicial seguida por dosis altas de vitamina D durante un periodo corto de tiempo permitiendo -en
32 cada caso- y en tiempos de pandemia, lograr concentraciones dentro de rangos apropiados de van
33 entre 30-50 ng/mL o superiores. Más específicamente, se han propuesto estrategias como la
34 sugerida por Grant y col. con una dosis de 10.000 UI/día por un mes para poder alcanzar
35 rápidamente el objetivo de niveles entre 40-60 ng/mL, y luego continuar con 5.000 UI/día por
36 algunas semanas más³⁰.

1
2
3 Llama la atención el nivel propuesto de dosis elevadas desestimando los posibles efectos tóxicos,
4 sin embargo, en este sentido existen estudios que demuestran que una dosis de 10.000 UI/día por 4-
5 6 meses carece de efectos adversos. En detalle, Amir lo comprobó en mujeres canadienses con
6 7 6 meses carece de efectos adversos. En detalle, Amir lo comprobó en mujeres canadienses con
8 9 cáncer de mama y metástasis óseas⁸⁵. Del mismo modo, el equipo de investigadores dirigido por el
10 Dr. Holick -uno de los grupos más destacados en estudios con vitamina D- suplementó a pacientes
11 oncológicos con altas dosis de vitamina D y tampoco establecieron toxicidad, por el contrario,
12 mejoró la microbiota intestinal de los pacientes tratados⁸⁶. El mismo grupo de trabajo trabajó con
13 14 10.000 UI/diarias por 6 meses -sin provocar hipercalcemia- y logró niveles de vitamina D del orden
15 de los 78,6±13 ng/mL⁸⁷.

16
17
18 También, se trató a pacientes psiquiátricos en un hospital de Cincinnati, Ohio, con dosis de 5.000 o
19 20 50.000 UI/día durante 16 meses y como resultado no encontraron efectos adversos, solo se
21 22 23 recomendó que si el paciente recibía además suplementación de calcio, la dosis del mismo no
24 25 26 debería ser alta para minimizar el riesgo de hipercalcemia⁸⁸.

27
28
29 La apuesta fue superior en otros trabajos con propuestas de dosis inicial de 100.000 UI si se desean
30 31 32 concentraciones séricas > de 20 ng/mL, dosis inicial de 300.000 UI si se desean concentraciones >
33 34 35 de 30 ng/mL, e inclusive se ha sugerido el uso de dosis iniciales > a 500.000 UI en adultos
36 sanos^{89,90}.

37
38 Como corolario, el Dr. Alipio acaba de publicar resultados que proporcionan información sustancial
39 40 41 a médicos y formadores de políticas sanitarias. Específicamente, concluyó que la suplementación
42 43 44 con vitamina D mejora la evolución clínica de los pacientes infectados por COVID-19 en función
45 46 47 del aumento de la probabilidad de tener un resultado leve cuando aumenta el nivel en suero de
48 49 50 vitamina D. Mientras que una disminución sérica de vitamina D se asocia con peor evolución
51 52 53 clínica⁹¹.

54 **Conclusiones y perspectivas**

55
56 En consecuencia y ante esta epidemia devastadora para la que carecemos aún de tratamientos
57 58 59 efectivos, la presente revisión recopila y propone explorar el efecto potencialmente protector de las
60 61 62 altas dosis diarias de vitamina D para aumentar rápidamente los niveles en sangre y tejidos, con el

1
2
3 objetivo de contrarrestar la sobrecarga de SRRA y mejorar así el curso de la infección por COVID-
4 19, sus complicaciones respiratorias (Figura) e inclusive de otros órganos. El propósito es abrir la
5 discusión y crear un debate apropiado sobre la conducta de indicar vitamina D a la población
6 general, particularmente a los más expuestos, y como lo citado, lograr un aumento sérico y tisular
7 para contrarrestar el desequilibrio de algunos de los componentes del SRRA y también manifestar
8 sus propios efectos antiinflamatorios. (Figura)
9

10
11 Consideramos que esta estrategia -a nivel poblacional- podría proporcionar una herramienta más en
12 la defensa contra el virus y con nulos efectos adversos, como se demostró en la revisión de más de
13 76.000 pacientes incluidos en ensayos controlados con ingesta de vitamina D. Por lo expuesto
14 previamente, una posible dosis para obtener rápidos incrementos en los niveles plasmáticos de
15 vitamina D podría estar entre las 5.000 UI y/o 10.000 UI diariamente, o bien de 50.000 UI a
16 100.000 UI por semana⁹². Dado lo tentativo de la dosis propuesta podría considerarse el uso de
17 dosis más bajas en niños o adultos jóvenes con bajo riesgo de exposición al virus. Al respecto,
18 nuestro grupo de trabajo avanza sobre el desarrollo de protocolos controlados con diferentes
19 poblaciones, de personas en riesgo o ya infectadas, evaluando parámetros fisiológicos y eventos
20 clínicos. Asumimos que dicha intervención no pretende eliminar al virus, sin embargo, resulta
21 promisorio su potencial para dificultar el ingreso viral y en caso de padecerlo, mejorar la evolución
22 del paciente. Es decir, la ingesta de vitamina D podría mejorar las condiciones de los pacientes para
23 que puedan estar en más adecuadas condiciones para hacer frente y aumentar sus posibilidades
24 contra COVID-19 e inclusive otros cuadros infecciosos equivalentes.
25
26

27
28 Como lo descrito previamente, consideramos que la recomendación encuentra respaldo en
29 múltiples informes. En acuerdo, muy recientemente, Grant y colegas también proponen elevar las
30 concentraciones séricas a través de la suplementación con vitamina D y aseguran que esto podría
31 reducir la incidencia, la gravedad y el riesgo de muerte por influenza, neumonía y la epidemia
32 actual de COVID-19⁹³. También, Rhodes y colaboradores, han propuesto la suplementación con
33 vitamina D por lo menos para quienes en el hemisferio norte tienen más riesgo de enfermedad grave
34 y muerte⁹⁴. Lo mismo que recomienda la Asociación de Dietistas del Reino Unido⁹⁵ y editoriales en
35 medios internacionales de rigor científico.
36
37

38
39 Finalmente, el propósito de compartir esta idea con profesionales de la salud es encender
40 rápidamente el debate y llamar a la reflexión crítica que permita contribuir a emprender sin
41

1
2
3 demoras, más y mejores diseños clínicos para validar esta hipótesis en beneficio de la salud pública
4 y sobre todo en tiempos de esta emergencia por COVID-19.
5
6
7
8
9

10 **Contribución de los autores**

11
12
13
14 Todos los autores contribuyeron de igual manera en la concepción y diseño de la revisión, con una
15 contribución sustancial sobre los datos, análisis e interpretación de los contenidos, redacción y
16 revisión crítica del artículo para su contenido intelectual.
17
18
19
20
21
22

23 **Declaración de conflicto de intereses**

24
25
26 Los autores declaran que no hay conflictos de interés potenciales con respecto a la investigación,
27 autoría y/o publicación de este artículo.
28
29
30
31
32
33

34 **Bibliografía**

- 35
36
37
38 1. Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder L. The world pandemic of vitamin D deficiency could
39 possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin
40 system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013 Jun 1;304(11):C1027-39. doi:
41 10.1152/ajpcell.00403.2011.
42
43
44
45
46 2. García IM, Altamirano L, Mazzei L, Fornés M, Molina MN, Ferder L, Manucha W. Role of
47 mitochondria in paricalcitol-mediated cytoprotection during obstructive nephropathy. *Am J Physiol*
48 *Renal Physiol.* 2012 Jun 15;302(12):F1595-605. doi: 10.1152/ajprenal.00617.2011.
49
50
51
52
53 3. Silvagno F, De Vivo E, Attanasio A, Gallo V, Mazzucco G, Pescarmona G. Mitochondrial
54 localization of vitamin D receptor in human platelets and differentiated megakaryocytes. *PLoS One*
55 5: e8670, 2010. doi: 10.1371/journal.pone.0008670.
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3 4. Perret C, Colnot S, Romagnolo B, Thomasset M. Control of nuclear transcription of vitamin D-
4 dependent genes by vitamin D. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1997 Jul;6(4):314-20.
5
6
- 7
8 5. Máčová L, Bičíková M, Hampl R. Impaired vitamin D sensitivity. *Physiol Res*. 2018 Nov
9 28;67(Suppl 3):S391-S400.
10
- 11
12 6. Christakos S, Raval-Pandya M, Wernyj RP, Yang W. Genomic mechanisms involved in the
13 pleiotropic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Biochem J*. 1996 Jun 1;316 (Pt 2):361-71.
14
15
- 16
17 7. Trochoutsou AI, Kloukina V, Samitas K, Xanthou G. Vitamin-D in the Immune System:
18 Genomic and Non-Genomic Actions. *Mini Rev Med Chem*. 2015;15(11):953-63.
19
20
- 21
22 8. Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D
23 levels and extra-renal 1alpha-hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1alpha,25-
24 dihydroxyvitamin D(3). *Semin Dial*. 2007 Jul-Aug;20(4):316-24.
25
26
- 27
28 9. Grant WB. An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D
29 levels. *Eur J Clin Nutr*. 2011 Sep;65(9):1016-26. doi: 10.1038/ejcn.2011.68.
30
31
- 32
33 10. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P, Faliva MA, Peroni
34 G, Nichetti M, Perna S. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C,
35 Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and
36 Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages
37 and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds.
38 *Evid Based Complement Alternat Med* 2018, 2018, 5813095, doi:10.1155/2018/5813095.
39
40
- 41
42 11. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune
43 system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:96-108.
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
12. Kast JI, McFarlane AJ, Globinska A, Sokolowska M, Wawrzyniak P, Sanak M, Schwarze J,
Akdis CA, Wanke K. Respiratory syncytial virus infection influences tight junction integrity. *Clin
Exp Immunol* 2017;190:351-359. doi:10.1111/cei.13042

- 1
2
3 13. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D
4 take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008 Sep;8(9):685-98. doi:10.1038/nri2378.
5
6
7
8 14. Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic
9 diseases: a vital player?. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug;25(4):617-32. doi:
10 10.1016/j.beem.2011.04.009.
11
12
13
14 15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T,
15 Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R,
16 Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in
17 Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
18
19
20
21
22
23 16. Sharifi A, Vahedi H, Nedjat S, Rafiei H, Hosseinzadeh-Attar MJ. Effect of single dose injection
24 of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: a randomized placebo-controlled
25 trial. *APMIS* 2019;127:681-687. doi:10.1111/apm.12982.
26
27
28
29
30 17. Schröder JM, Harder J. Human beta-defensin-2. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999 Jun;31(6):645-
31 51. doi:10.1016/S1357-2725(99)00013-8.
32
33
34
35 18. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R, Jordan SC. 1,25-
36 Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity *in vitro*. *J Immunol*
37 1985;134:3032-3035.
38
39
40
41 19. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D,
42 Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC,
43 Buring JE; VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and
44 cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44.
45
46
47
48
49
50 20. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, Brodsky I,
51 Ceglia L, Chadha C, Chatterjee R, Desouza C, Dolor R, Foreyt J, Fuss P, Ghazi A, Hsia DS,
52 Johnson KC, Kashyap SR, Kim S, LeBlanc ES, Lewis MR, Liao E, Neff LM, Nelson J, O'Neil P,
53 Park J, Peters A, Phillips LS, Pratley R, Raskin P, Rasouli N, Robbins D, Rosen C, Vickery EM,
54 Staten M; D2d Research Group. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N*
55 *Engl J Med* 2019;381:520-30.
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3 21. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral
4 infections. *Rev Med Virol*. 2019 Mar;29(2):e2032. doi: 10.1002/rmv.2032.
5
6
7
8 22. Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and
9 epidemiology. *Crit Care*. 2019; 23: 258. doi:10.1186/s13054-019-2539-x.
10
11
12
13 23. Cannell JJ, Vieth R, Umhau, JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF,
14 Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006;134:1129-1140. doi:
15 10.1017/S0950268806007175.
16
17
18
19 24. Lang PO, Samaras D. Aging adults and seasonal influenza: does the vitamin d status (h)arm the
20 body?. *J Aging Res*. 2012;2012:806198. doi: 10.1155/2012/806198.
21
22
23
24 25. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D
25 level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination
26 Survey. *Arch Intern Med*. 2009 Feb 23;169(4):384-90. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.
27
28
29
30
31 26. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci*. 2018; 19.
32 doi:10.3390/ijms19082419.
33
34
35
36 27. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin
37 D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91:
38 1255-1260. doi:10.3945/ajcn.2009.29094.
39
40
41
42 28. Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, Mitobe J, Komoike N,
43 Itagaki M, Miyakawa Y, Koido S, Hokari A, Saruta M, Tajiri H, Matsuura T, Urashima M.
44 Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper
45 Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;
46 25:1088-1095. doi:10.1093/ibd/izy346.
47
48
49
50
51
52
53 29. <https://www.grassrootshealth.net/project/our-scientists/>
54
55
56 30. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP.
57 Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19
58 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020 Apr 2;12(4). pii: E988. doi: 10.3390/nu12040988.
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3 31. Yancy CW. COVID-19 and African Americans. JAMA. 2020 Apr 15. doi:
4 10.1001/jama.2020.6548.
5
6
7 32. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence
8 of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United
9 States and their neonates. J Nutr. 2007 Feb;137(2):447-52.
10
11
12
13
14 33. Theron M, Huang KJ, Chen YW, Liu CC, Lei HY. A probable role for IFN gamma in the
15 development of a lung immunopathology in SARS. Cytokine. 2005;32:30-38.
16 doi:10.1016/j.cyto.2005.07.007.
17
18
19
20
21 34. Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol.
22 2010;105:191-199. doi.org/10.1016/j.anai.2010.01.013.
23
24
25
26 35. Chen WW, Cai XX, Tian WM, Shang YX. Expression of RANTES in the lung tissue of
27 asthmatic rats, and the intervention effect of vitamin D on RANTES expression. Zhongguo Dang
28 Dai Er Ke Za Zhi. 2012;14:863-868.
29
30
31
32
33
34
35
36 36. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, Harmelin A, Levo Y, Shachar I. The anti-inflammatory effects
37 of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated
38 T lymphocyte homing, Eur. J. Immunol. 2004;34:1068e76. doi.org/10.1002/eji.200324532.
39
40
41
42 37. Taher YA, van Esch BCAM, Hofman GA, Henricks PAJ, van Oosterhout AJM. 1 α ,25-
43 Dihydroxyvitamin D3 potentiates the beneficial effects of allergen immunotherapy in a mouse
44 model of allergic asthma: role for IL-10 and TGFbeta, J. Immunol. 2008;180:5211e21.
45 doi.org/10.4049/jimmunol.180.8.5211.
46
47
48
49
50
51 38. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, Adikibi T, Pridgeon C,
52 Dallman M, Loke TK, Robinson DS, Barrat FJ, O'Garra A, Lavender P, Lee PH, Corrigan C,
53 Hawrylowicz CM. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in
54 glucocorticoid-resistant asthma patients, J. Clin. Invest. 2006;116:146e55.
55 doi.org/10.1172/JCI21759.
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3 39. Tian WM, Yang YG, Shang YX, Cai XX, Chen WW, Zhang H. Role of 1,25-dihydroxyvitamin
4 D3 in the treatment of asthma. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014;18:1762-1769.
5
6
7
8 40. Zhang H, Yang N, Wang T, Dai B, Shang Y. Vitamin D reduces inflammatory response in
9 asthmatic mice through HMGB1/TLR4/NF κ B signaling pathway. *Mol. Med. Rep.* 2018;17:2915-
10 2920. doi.org/10.3892/mmr.2017.8216.
11
12
13
14 41. Pfeffer PE, Lu H, Mann EH, Chen YH, Ho TR, Cousins DJ, Corrigan C, Kelly FJ, Mudway IS,
15 Hawrylowicz CM. Effects of vitamin D on inflammatory and oxidative stress responses of human
16 bronchial epithelial cells exposed to particulate matter. *PLoS One.* 2018;13:e0200040.
17 doi.org/10.1371/journal.pone.0200040.
18
19
20
21
22
23 42. Tan ZX, Chen YH, Xu S, Qin HY, Zhang C, Zhao H, Xu DX. Calcitriol inhibits bleomycin-
24 induced early pulmonary inflammatory response and epithelial-mesenchymal transition in mice.
25 *Toxicol. Lett.* 2016;240:161-171. doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.10.022.
26
27
28
29
30 43. Takano Y, Mitsuhashi H, Ueno K, 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits neutrophil recruitment
31 in hamster model of acute lung injury. *Steroids.* 2011;76:1305-1309.
32 doi.org/10.1016/j.steroids.2011.06.009.
33
34
35
36 44. Yao L, Shi Y, Zhao X, Hou A, Xing Y, Fu J, Xue X. Vitamin D attenuates hyperoxia-induced
37 lung injury through downregulation of Toll-like receptor 4. *Int. J. Mol. Med.* 2017;39:1403-1408.
38 doi.org/10.3892/ijmm.2017.2961.
39
40
41
42
43 45. Pincikova T, Paquin-Proulx D, Sandberg JK, Flodström-Tullberg M, Hjelte L. Vitamin D
44 treatment modulates immune activation in cystic fibrosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2017;189:359-371.
45 doi.org/10.1111/cei.12984.
46
47
48
49
50 46. Biswas S, Hwang JW, Kirkham PA, Rahman I. Pharmacological and dietary antioxidant
51 therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Med. Chem.* 2013;20:1496-530.
52
53
54
55 47. Al-Azzawi MA, Ghoneim AH, Elmadbouh I. Evaluation of Vitamin D, Vitamin D Binding
56 Protein Gene Polymorphism with Oxidant - Antioxidant Profiles in Chronic Obstructive Pulmonary
57 Disease, *J. Med. Biochem.* 2017;36:331-340. doi.org/10.1515/jomb-2017-0012.
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3 48. Laird E, Kenny RA. The Irish Longitudinal Study of Ageing (TILDA). 2020.
4 doi.org/10.38018/TildaRe.2020-05.
5
6
7
8 49. Gassen NC, Niemeyer D, Muth D, Corman VM, Martinelli S, Gassen A, Hafner K, Papies J,
9 Mosbauer K, Zellner A, Zannas AS, Herrmann A, Holsboer F, Brack-Werner R, Boshart M,
10 Muller-Myhsok B, Drosten C, Muller MA, Rein T. SKP2 attenuates autophagy through Beclin1-
11 ubiquitination and its inhibition reduces MERS-Coronavirus infection. *Nat Commun.* 2019;
12 18;10(1):5770. doi: 10.1038/s41467-019-13659-4.
13
14
15
16
17
18 50. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li
19 LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ,
20 Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo
21 J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical
22 characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. doi:
23 10.1056/NEJMoa2002032.
24
25
26
27
28
29
30 51. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease
31 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese
32 Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
33
34
35
36
37 52. Sommerstein R, Grani C. Rapid response: re: preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors
38 as a potential risk factor for fatal Covid-19. *BMJ* 2020. [https://](https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2)
39 www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2 (8 March 2020).
40
41
42
43 53. Li XC. Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system:
44 physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney
45 diseases. *Pharmacol Res.* 2017; 125: 21-38.
46
47
48
49
50 54. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL,
51 Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin- converting enzyme 2 is a functional
52 receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426:450-454.
53
54
55
56
57 55. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens T,
58 Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten Ch, Pohlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3 Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*.
4 2020: 181, 1-10.
5

6
7
8 56. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, Widmer AF, Osswal S.
9 SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with
10 COVID-19?. *Eur Heart J*. 2020 Mar 20. pii: ehaa235. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
11
12

13
14 57. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, Liu YM, Zhao YC, Huang X, Lin L, Xia M, Chen
15 MM, Cheng X, Zhang X, Guo D, Peng Y, Ji YX, Chen J, She ZG, Wang Y, Xu Q, Tan R, Wang H,
16 Lin J, Luo P, Fu S, Cai H, Ye P, Xiao B, Mao W, Liu L, Yan Y, Liu M, Chen M, Zhang XJ, Wang
17 X, Touyz RM, Xia J, Zhang BH, Huang X, Yuan Y, Rohit L, Liu PP, Li H. Association of Inpatient
18 Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with
19 Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020 Apr
20 17. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
21
22

23
24 58. Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the
25 Therapy of COVID-19 Pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 16;43(0):E014.
26 doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0014.
27
28

29
30 59. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev*
31 *Res* 2020:1-4.
32
33

34
35 60. Kuba K, Imai Y, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, LeongPoi H,
36 Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM.
37 Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-
38 116.
39
40

41
42 61. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, Prindle T, Fulton WB., Wang S, McCray, Jr PB,
43 Chappell M, Hackam DJ, Jia H. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of
44 des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol*
45 *Lung Cell Mol Physiol*. 2018; 314: L17-L31.
46
47

48
49 62. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of Inflammatory and Immune Responses by
50 Vitamin D. *J Autoimmun*. 2017;85:78-97.
51
52
53
54
55
56

- 1
2
3 63. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide
4 induced acute lung injury via regulation of the renin angiotensin system. *Mol Med Rep.*
5 2017;16:7432-7438.
6
7
8
9
10 64. Grant WB, Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in
11 reducing case-fatality rates from the 1918-1919 influenza pandemic in the United States. *Dermato-*
12 *Endocrinology.* 2009; 1:4: 215-219.
13
14
15
16 65. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin
17 D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.*
18 2010;91:1255-1260.
19
20
21
22
23 66. Greiller CL, Martineau R. Modulation of the Immune Response to Respiratory Viruses by
24 Vitamin D. *Nutrients.* 2015; 7: 4240-4270.
25
26
27
28 67. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD:
29 systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomized controlled
30 trials. *Thorax.* 2019;74:337-345.
31
32
33
34
35 68. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiri ksdottir G, GakschM, Grubler M. Non-skeletal
36 health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses
37 summarizing trial data. *PLoS ONE.* 2017; 12(7):e0180512.
38
39
40
41 69. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for
42 treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials.
43 *Endocr Pract.* 2009; 15: 438-449.
44
45
46
47
48 70. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract
49 infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012; 3: 300-303.
50
51
52
53 71. Bergman P, Lindh AU, Bjorkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract
54 Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE.*
55 2013; 8: e65835.
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3 72. Mao S, Huang S. Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: A meta-
4 analysis of randomized controlled trials. *Scand J Infect Dis*. 2013; 45: 696-702.
5
6
7 73. Das RR, Singh M, Panigrahi I, Naik SS. Vitamin d supplementation for the treatment of acute
8 childhood pneumonia: a systematic review. *ISRN Pediatr*. 2013; 2013: 459160. 215.
9
10
11
12 74. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory
13 infection: Systematic review of clinical studies. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular*
14 *Biology*. 2013; 136: 321-329.
15
16
17
18
19 75. Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H et al. Vitamin D supplementation for the
20 prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled
21 trials. *Br J Nutr*. 2015; 114: 1026-1034.
22
23
24
25
26 76. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing
27 infections in children under five years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;
28 CD008824.
29
30
31
32
33 77. Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb M. Effect of Vitamin D3
34 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and
35 Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2016; 11: e0162996.
36
37
38
39
40 78. Giraldo DM, Cardona A, Urcuqui-Inchima S. High-dose of vitamin D supplement is associated
41 with reduced susceptibility of monocyte-derived macrophages to dengue virus infection and
42 proinflammatory cytokine production: An exploratory study. *Clin Chim Acta*. 2018;478:140-151.
43
44
45
46 79. Martínez Moreno J, Hernandez JC, Urcuqui Inchima S. Effect of high doses of vitamin D
47 supplementation on dengue virus replication, Toll-like receptor expression, and cytokine profiles on
48 dendritic cells. *Mol Cell Bioch*. 2020;464:169-180.
49
50
51
52
53 80. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-
54 hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults.
55 *PLoS One*. 2010; 5. e11088. doi:10.1371/journal.pone.0011088.
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3 81. Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, Hutter MM, Camargo CA Jr. Association between
4 preoperative 25-hydroxyvitamin D level and hospital-acquired infections following Roux-en-Y
5 gastric bypass surgery. *JAMA Surg.* 2014 Feb;149(2):112-8. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3176.
6
7
8
9
10 82. Laviano E, Sanchez Rubio M, González-Nicolás MT, Palacian MP, López J, Gilaberte Y,
11 Calmarza P, Rezusta A, Serrablo A. Association between preoperative levels of 25-hydroxyvitamin
12 D and hospital-acquired infections after hepatobiliary surgery: A prospective study in a third-level
13 hospital. *PLoS One.* 2020 Mar 26;15(3):e0230336. doi: 10.1371/journal.pone.0230336.
14
15
16
17
18 83. Sanchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la
19 hipovitaminosis D. *Rev. Argent. Endocrinol. Metab.* 2013;50 (2):140-155.
20
21
22
23 84. Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body
24 weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-
25 hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One.* 2014;9, e111265.
26
27 doi:10.1371/journal.pone.0111265.
28
29
30
31 85. Amir E, Simmons CE, Freedman OC, Dranitsaris G, Cole DE, Vieth R, Ooi WS, Clemons M. A
32 phase 2 trial exploring the effects of high-dose (10,000 IU/day) vitamin D(3) in breast cancer
33 patients with bone metastases. *Cancer.* 2010, 116: 284-291. doi:10.1002/cncr.24749.
34
35
36
37
38 86. Charoengam N, Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. The Effect of Various Doses of
39 Oral Vitamin D3 Supplementation on Gut Microbiota in Healthy Adults: A Randomized, Double-
40 blinded, Dose-response Study. *Anticancer Res.* 2020; 40:551-556. doi:10.21873/anticancer.13984.
41
42
43
44
45 87. Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. Disassociation of Vitamin D's Calcemic Activity
46 and Non-calcemic Genomic Activity and Individual Responsiveness: A Randomized Controlled
47 Double-Blind Clinical Trial. *Sci Rep.* 2019; 9: 17685. doi:10.1038/s41598-019-53864-1.
48
49
50
51 88. McCullough PJ, Lehrer DS, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5,000 to 50,000
52 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. *J*
53 *Steroid Biochem Mol Biol.* 2019; 189: 228-239. doi:10.1016/j.jsbmb.2018.12.010.
54
55
56
57
58 89. Cipriani A, Romagnoli E, Scillitani A, Chiodini I, Clerico R, Carnevale V, Mascia ML, Battista
59 C, Viti R, Pileri M, Eller-Vainicher C, Minisola S. Effect of a Single Oral Dose of 600,000 IU of
60
61
62
63
64
65

1
2
3 Cholecalciferol on Serum Calcitropic Hormones in Young Subjects With Vitamin D Deficiency: A
4 Prospective Intervention Study. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4771-4777.

5
6
7
8 90. Kearns MD, Alvarez JA, Tangpricha V. Large, single-dose, oral vitamin D supplementation in
9 adult populations: a systematic review. Endocr Pract. 2014; 20:341-351.

10
11
12 91. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients
13 Infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019) (April 8, 2020). Available at SSRN:
14 <https://ssrn.com/abstract=3571484> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3571484>
15
16
17

18
19 92. Bolland M, Grey A, Gamble G, Reid I. The effect of vitamin D supplementation on skeletal,
20 vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2:
21 307-20.
22
23

24
25 93. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP.
26 Vitamin D Supplementation Could Prevent and Treat Influenza, Coronavirus, and Pneumonia
27 Infections. Preprints 2020, 2020030235 (doi: 10.20944/preprints202003.0235.v1)
28
29
30

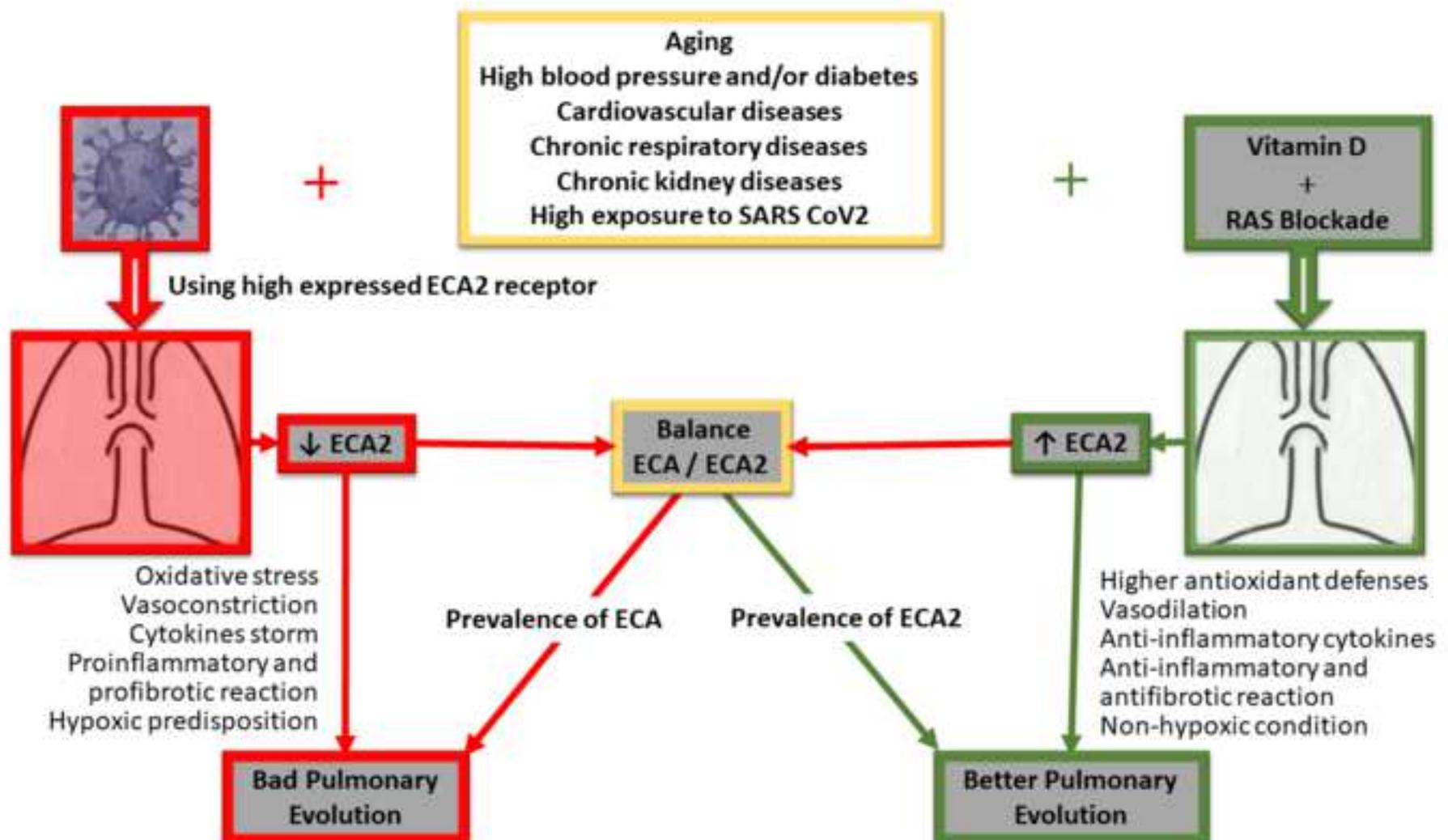
31
32 94. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. Editorial: Low population mortality from
33 COVID- 19 in countries south of latitude 35 degrees North - supports vitamin D as a factor
34 determining severity. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Apr 20. doi: 10.1111/apt.15777.
35
36
37

38
39 95. The association of UK Dietitians: Covid 19, Coronavirus - Advice for general Public. March 16,
40 2020. <https://www.bda.uk.com/resource/covid-19-corona-virus-advice-for-the-general-public.html>
41
42
43

44 **Legenda de la Figura**

45 **Figura**

46
47
48 La figura resume de manera simple, las principales vías implicadas en la evolución clínica a nivel
49 pulmonar de pacientes COVID-19 positivos, su correlato con los receptores ECA/ECA2, y como su
50 desacople condicionaría una mala evolución a nivel pulmonar. Por otro lado, se esquematiza, tanto
51 el bloqueo de SRAA como la implementación de vitamina D, destacando el impacto potencial de
52 vitamina D en el restablecimiento de vías de señalización, y la posible mejor evolución clínica
53 pulmonar del paciente COVID-19 positivo.
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65



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

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

José Luis MANSUR¹, Carlos TAJER², Javier MARIANI², Felipe INSERRA³, León FERDER³,
Walter MANUCHA^{4,5*}

- 1- Centro de Endocrinología y Osteoporosis, La Plata, Buenos Aires, Argentina.
- 2- Hospital de Alta Complejidad El Cruce Néstor Kirchner - Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.
- 3- Universidad Maimónides, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- 4- Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU), CCT-Mendoza, CONICET, Mendoza, Argentina.
- 5- Laboratorio de Farmacología Experimental, Básica y Traslacional. Área de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by grants from the Research and Technology Council of Cuyo University (SECyT), Mendoza, Argentina, and from ANPCyT FONCyT, both of which were awarded to Walter Manucha. Grant no. PICT 2016-4541.

Ethical responsibilities

Protection of people and animals

The authors declare that no experiments have been conducted on humans or animals for this research.

Confidentiality of the data

The authors declare that patient data does not appear in this article.

Right to privacy and informed consent

The authors declare that patient data does not appear in this article.

Conflict of interests

None of the authors declare a conflict of interest with the content of the manuscript.

Correspondence:

Dr. Walter MANUCHA, PhD. Farmacología, Depto. Patología. Facultad de Ciencias Médicas. U. N. de Cuyo. Centro Universitario. CP 5500, Mendoza. ARGENTINA. FAX: 54-0261-4287370. Teléfono: 54-261-4135000 Ext. 2739. E-mail: wmanucha@yahoo.com.ar