

# Vitamina D

para la prevención del

# COVID-19



Actualizado al 23 de julio de 2020

## **Autores colaboradores**

---

**William B. Grant, Ph.D.**

Director del Sunlight, Nutrition, and Health Research Center P.O. Box 641603  
San Francisco, CA 94164-1603, Estados Unidos [www.sunarc.org](http://www.sunarc.org)

**Carol L. Wagner, M.D.**

Profesora de Pediatría  
Directora asociada, Nexus Research  
Center Medical University of South Carolina

**Cedric F. Garland, Dr.P.H., F.A.C.E.**

Profesor Emérito del Departamento de Medicina Familiar y Salud Pública de la  
Universidad de California, San Diego

**Lorenz Borsche, Ph.D.**

**Joseph Mercola, D.O., F.A.C.N.**

Médico familiar y Fundador de Mercola.com

La deficiencia de vitamina D representa un riesgo global que afecta a más de mil millones de personas de todas las edades a nivel mundial. La actual pandemia de deficiencia de vitamina D se ha vuelto evidente con la pandemia del COVID-19 y quizás haya aumentado la cifra de muertes de manera radical debido a la insuficiencia de vitamina D.

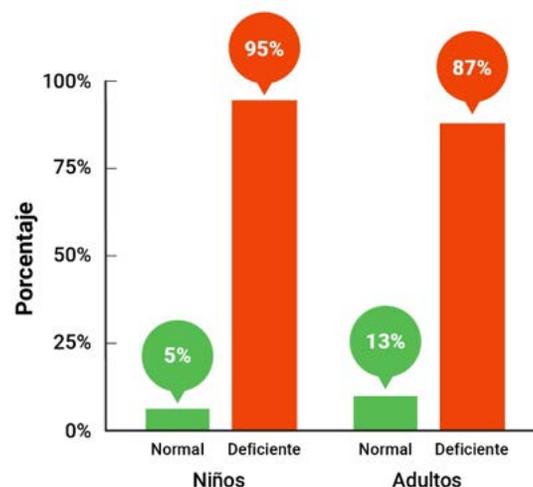
## ¿Cuál es la cifra de personas que tienen deficiencia de vitamina D?

Una cantidad mucho más elevada de lo que pensamos o estimamos.

Tal como lo demuestra la Figura 1 a continuación, el 95 % de los niños y el 87 % de los adultos poseen niveles por debajo de los recomendados, los cuales oscilan entre los 40 ng/ml o 100 nmol/l. Solo el 5 % de los niños y el 13 % de los adultos tienen los niveles recomendados. Pero esto aplica en todos los grupos étnicos. Tal como se muestra en la Figura 19 al final del documento, **menos del 1 % de los niños afroamericanos tiene niveles saludables.**

Hay que recordar que, muchos expertos recomiendan que los 40 ng/ml es el nivel ideal de vitamina D. Sin embargo, algunos consideran que un nivel de 30 ng/ml es suficiente.

### Niveles de vitamina D por grupo etario



FUENTE: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Survey. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2013-2014. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/ContinuousNhanes/Default.aspx?BeginYear=2013>

Figura 1

Aunque no hay estudios prospectivos que demuestren la efectividad de la vitamina D para combatir el COVID-19, hay muchos estudios en curso. Es posible visitar el registro de ensayos clínicos para revisar el estado actual de dichos ensayos. A principios de junio de 2020, había más de 20 estudios en curso sobre el uso de vitamina D para combatir el COVID-19.

El propósito de este reporte es demostrar por qué es tan importante optimizar su nivel de vitamina D para tener funciones inmunológicas saludables y ofrecer una estrategia detallada de cómo lograrlo.

Este reporte puede ser una herramienta muy valiosa para prepararnos para la segunda ola de la pandemia, que se espera en otoño.

Durante el siglo XXI ha aumentado el interés en los efectos de la vitamina D de manera significativa. En los últimos años, la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos ha recopilado cerca de 5500 artículos relacionados con la vitamina D. Los estudios observacionales sobre la vitamina D han recibido mucha atención debido a una gran cantidad de publicaciones que informan relaciones inversas entre el estado de la vitamina D y múltiples enfermedades, incluyendo el COVID-19.

Incluso el Dr. Tom Frieden, exdirector de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés), propuso el 23 de marzo de 2020 utilizar la vitamina D para combatir la pandemia del COVID-19. Han surgido llamados para que se utilice la suplementación de vitamina D con el fin de prevenir y tratar el COVID-19.

Un artículo publicado en junio de 2020 hizo que los editores de *BMJ Nutrition Prevention and Health* escribieran lo siguiente sobre la vitamina D y el COVID-19:

*“Las declaraciones generales sobre la falta de beneficios de la vitamina D no están respaldadas por ninguna evidencia en este momento; sobre todo porque hay un gran número de observaciones y resultados que destacan su importante rol (de la vitamina D)”.*

La vitamina D<sub>3</sub> es una molécula que se produce a partir del precursor directo del colesterol (7-deshidrocolesterol), que está presente en la piel y utiliza la energía provista por el componente UV-B de la luz solar en una reacción que no requiere ninguna ayuda enzimática. En su vía clásica, la vitamina D<sub>3</sub> se convierte en hidroxilado (25-hidroxivitamina D) en el hígado y luego en su forma doble de hidroxilado (1,25-dihidroxivitamina D) en los riñones e incluso en las células que combaten las infecciones.

La vitamina D es diferente a la mayoría de las vitaminas, ya que el cuerpo puede producirla a través de la exposición al sol, y su principal metabolito activo es una hormona esteroide. A diferencia de la mayoría de las vitaminas, que actúan como antioxidantes o cofactores

enzimáticos, la forma  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  de la vitamina D funciona al unir el receptor de vitamina D que está presente en la membrana celular o el núcleo. Una vez que la vitamina D activa el receptor, se convierte en un regulador de la función celular (Figura 2).

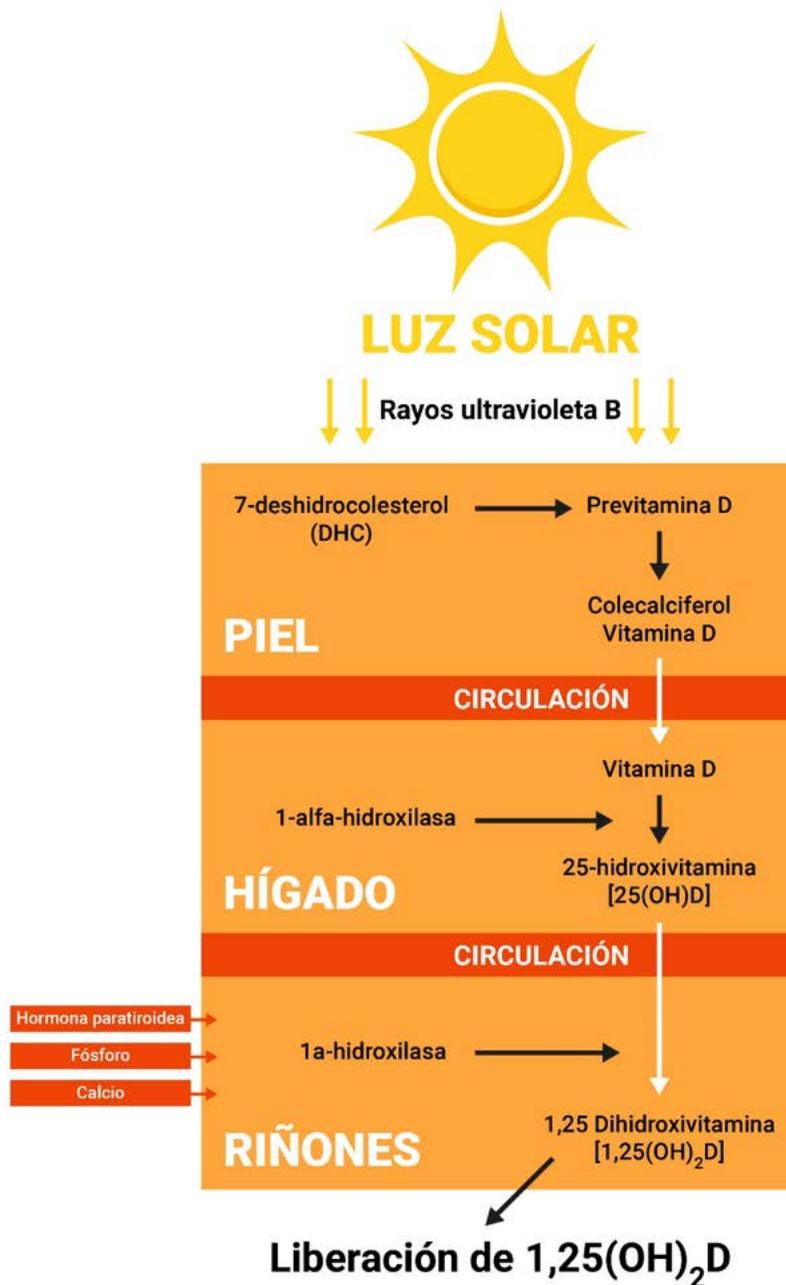


Figura 2

No fue sino hasta el siglo XXI cuando se reconoció la vitamina D por su importancia para regular el calcio y la salud de los huesos y en prevenir el raquitismo. En los últimos 20 años,

investigaciones han demostrado que la vitamina D también influye en las células inmunitarias y disminuye la inflamación. Es un poderoso regulador epigenético que influye en más de 2500 genes e impacta a docenas de problemas de salud, como enfermedades cardíacas y cáncer, enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple (EM) y otros mencionados en la siguiente Figura 3.

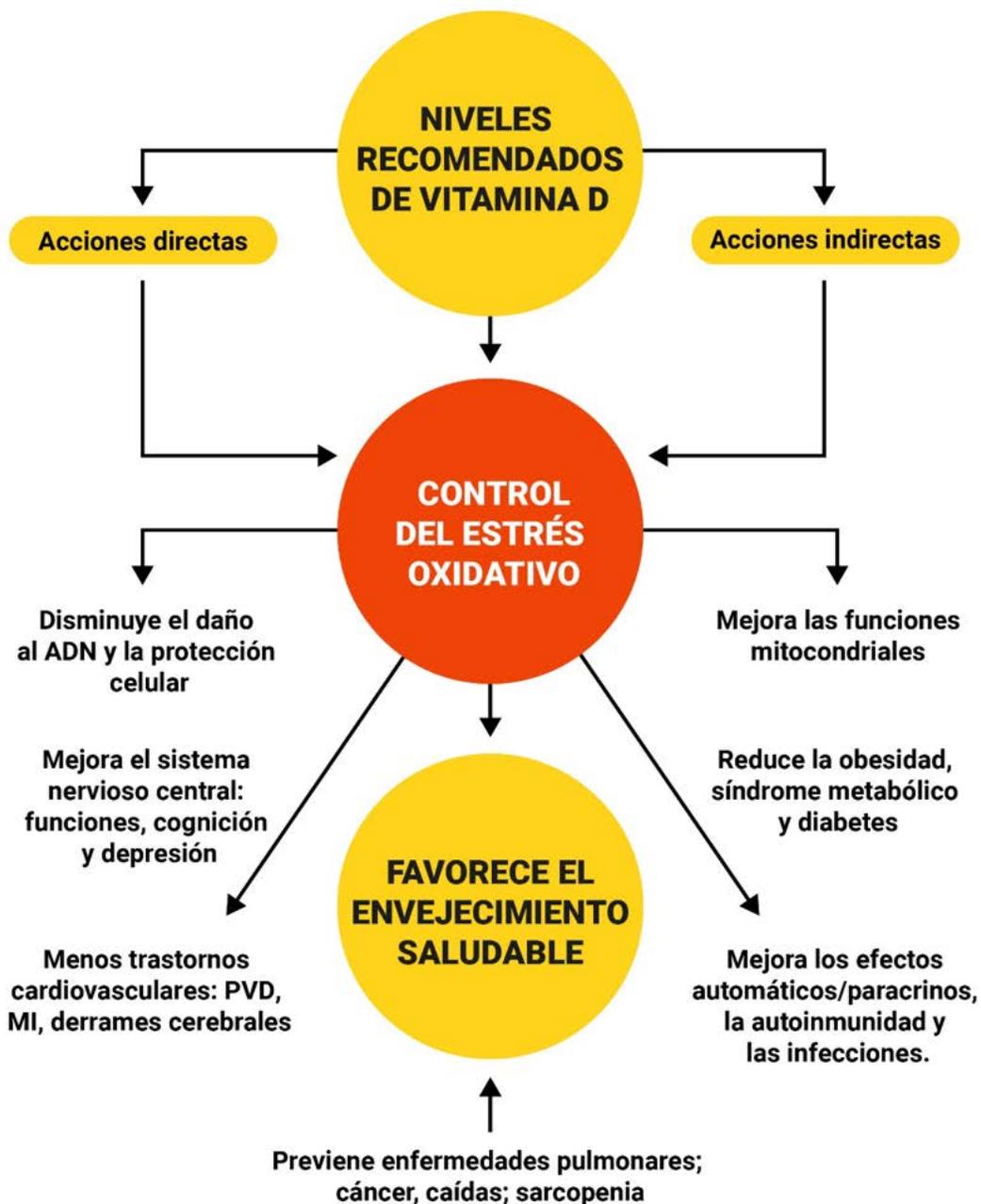


Figura 3

# Sistema inmunológico innato y adaptativo

En el caso de las enfermedades infecciosas, el propósito del sistema inmunológico es reconocer los patógenos, evitar su propagación y eliminarlos del cuerpo. Este sistema complejo depende de miles de millones de células y de una red compleja que protegen al cuerpo.

Para comprender cómo la vitamina D afecta al sistema inmunológico, es importante entender algunos elementos fundamentales del sistema inmunológico innato y adaptativo. El sistema inmunológico tiene dos tipos distintos de inmunidad: la innata y la adaptativa.

La inmunidad innata se activa después de que ingresa un patógeno extraño, mientras que la inmunidad adaptativa tarda un poco más en reaccionar, pero ofrece inmunidad a largo plazo o de por vida, a una infección, tal como se muestra en la Figura 4 a continuación.

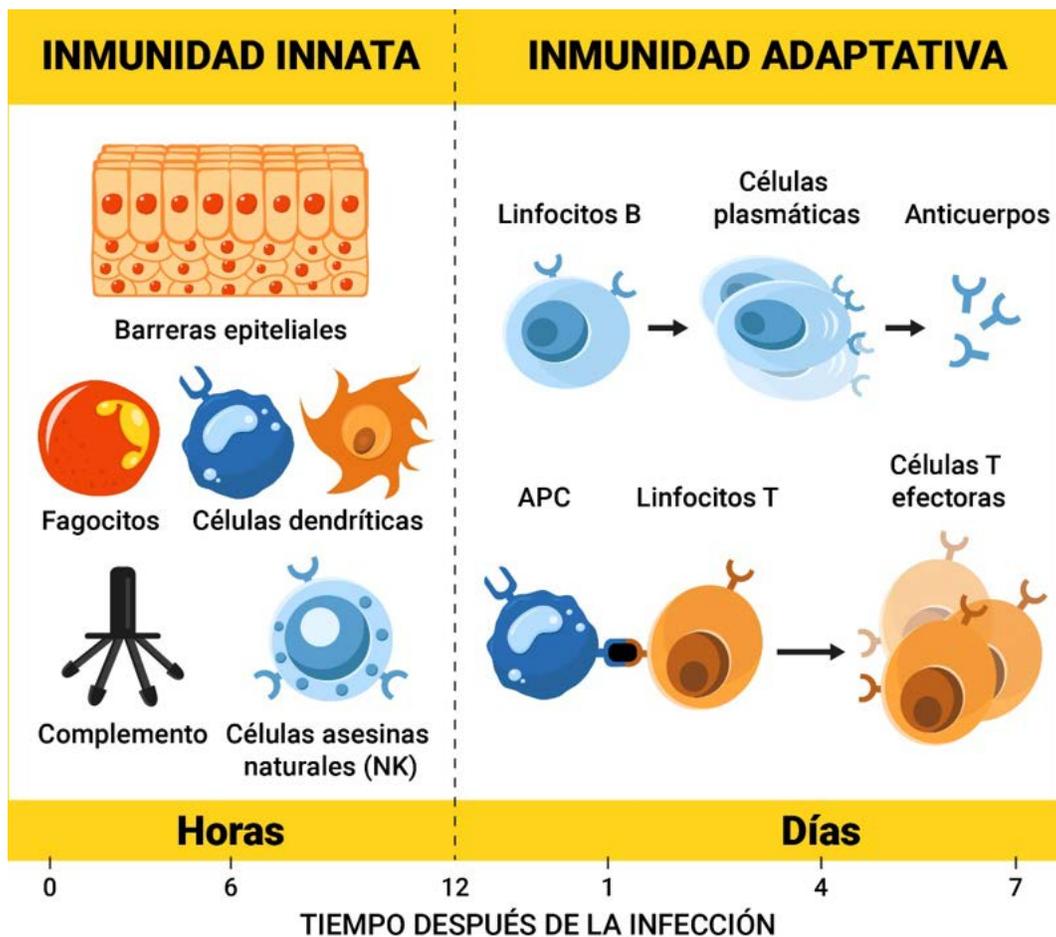


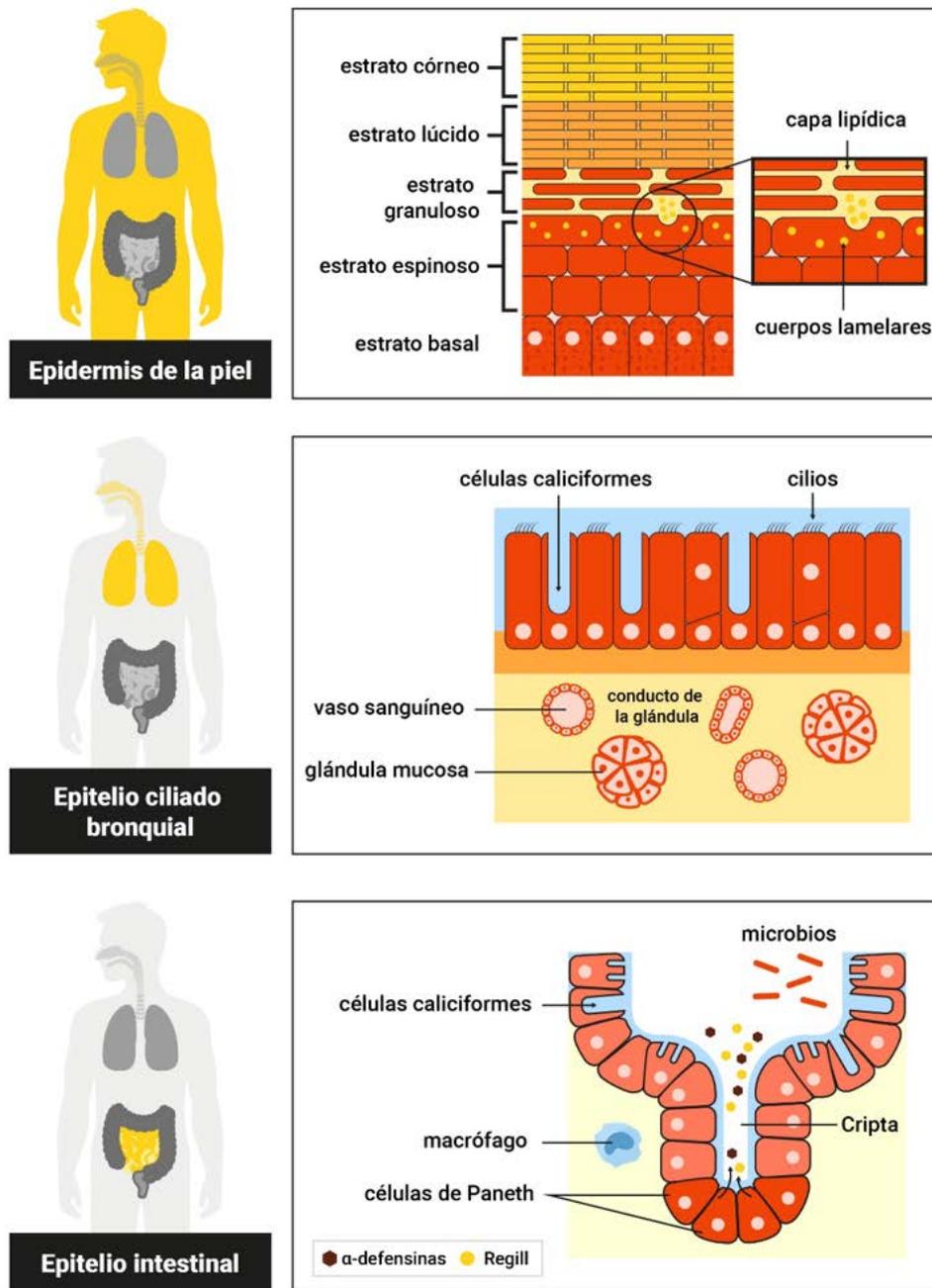
Figura 4

## Sistema inmunológico innato

**E**l sistema inmunológico innato es la primera línea de defensa para combatir infecciones y patógenos invasores. Este sistema responde de forma genérica sin desarrollar inmunidad duradera y específica.

A diferencia de las respuestas adaptativas, las respuestas innatas no son específicas para un patógeno en particular, y dependen de un grupo de células y proteínas que reconocen las características de los microbios que promueven la eliminación de agentes infecciosos.

El sistema inmunológico innato incluye barreras físicas, como la piel y las células que recubren los intestinos y vasos sanguíneos, y barreras químicas como la saliva y el ácido estomacal. Estas barreras ayudan a bloquear el ingreso de organismos que causan enfermedades.



**Figura 5**

A la vitamina D se le conoce por regular la barrera física del sistema inmunológico innato y es responsable de mejorar las células epiteliales que recubren los intestinos. También modula el sistema inmunológico del intestino. La deficiencia de vitamina D aumentará la permeabilidad

intestinal y permitirá que los patógenos ingresen en el torrente sanguíneo, lo que causa inflamación de bajo grado.

Los glóbulos blancos también son parte del sistema inmunológico innato, y sirven como los principales defensores para combatir los patógenos en el cuerpo. Los neutrófilos son los glóbulos blancos más abundantes y contribuyen a la primera línea de defensa para combatir a los patógenos microbianos.

Los neutrófilos pueden eliminar a los microbios a través de un proceso conocido como fagocitosis, o al digerirlos dentro de los glóbulos blancos, donde están expuestos a especies reactivas de oxígeno, que se generan en respuesta a los patógenos, lo que conduce a la producción de moléculas antimicrobianas activas de manera biológica.

Las células dendríticas son bastante importantes para las respuestas inmunes innatas y adaptativas. Al ser el antígeno más fuerte, estimulan la activación de los linfocitos (tipo de célula inmunitaria) T y B que, en conjunto, crean la inmunidad innata y adaptativa.

Las células dendríticas inspeccionan constantemente al cuerpo y absorben antígenos de los patógenos. Tras la exposición a señales inflamatorias, estas maduran y migran a los ganglios linfáticos, y presentan sus antígenos a las células T, lo que prepara una respuesta inmune adaptativa.

Los macrófagos son otro tipo de glóbulos blancos que se suman a la primera línea de defensa innata para combatir a los patógenos. Son importantes para envolver bacterias, como lo hacen los glóbulos blancos, pero también para producir y secretar una gran cantidad de proteínas inflamatorias y antiinflamatorias.

Para mayor información sobre las células involucradas en la inmunidad innata y activa, consulte la Figura 6 a continuación.

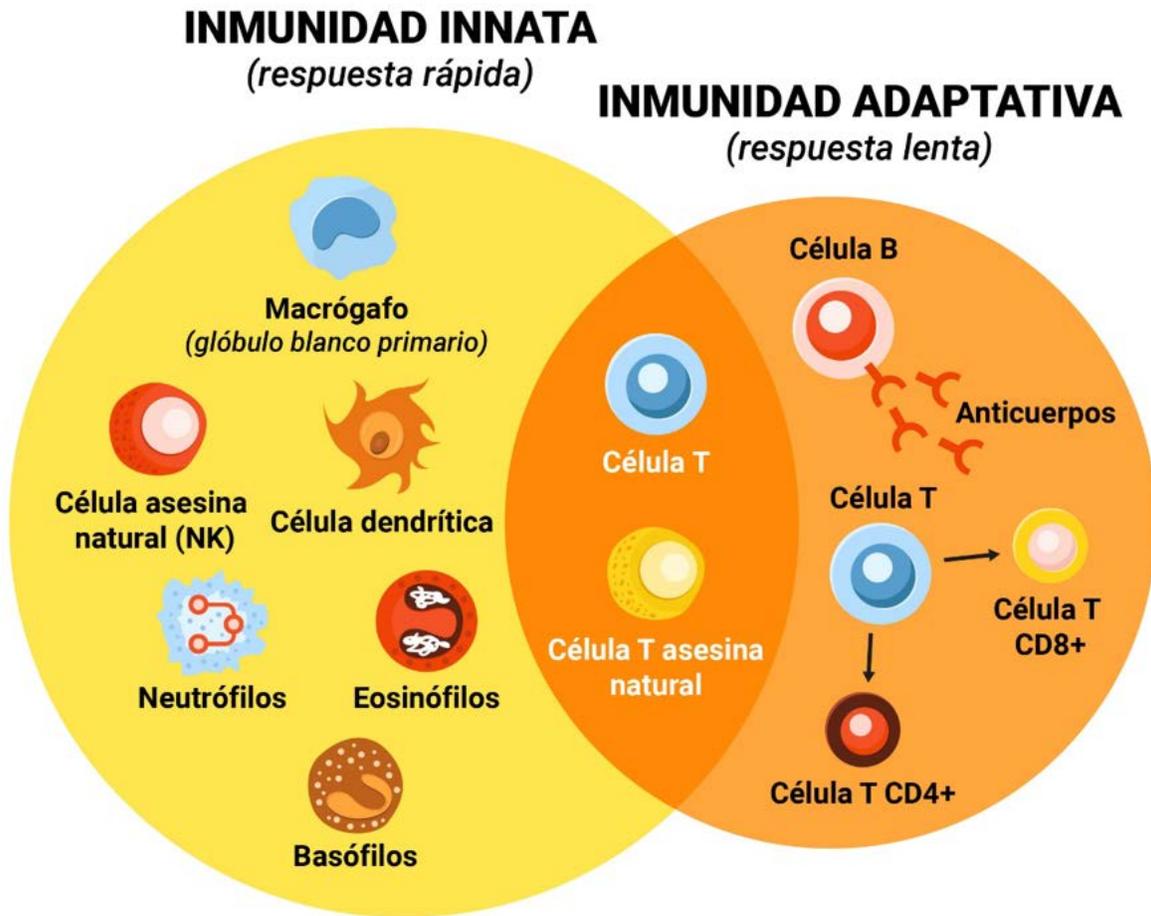


Figura 6

## Sistema inmunológico adaptativo

**E**l sistema inmunológico adaptativo está compuesto por las células T y B, tal como se muestra en la Figura 6 anterior. En comparación con la inmunidad innata, la inmunidad adaptativa es más lenta, pero es tan fuerte como para eliminar las infecciones que evaden a la inmunidad innata. La inmunidad adaptativa se caracteriza por su especificidad a los antígenos extraños y por su capacidad para generar una memoria inmunológica más prolongada.

La activación del sistema inmunológico adaptativo a menudo comienza con la presentación del antígeno de las células innatas a las células T auxiliares, lo que conduce a su interacción con las células B nativas. Esto ayuda a activarlas y diferenciarlas en la memoria y en células B que

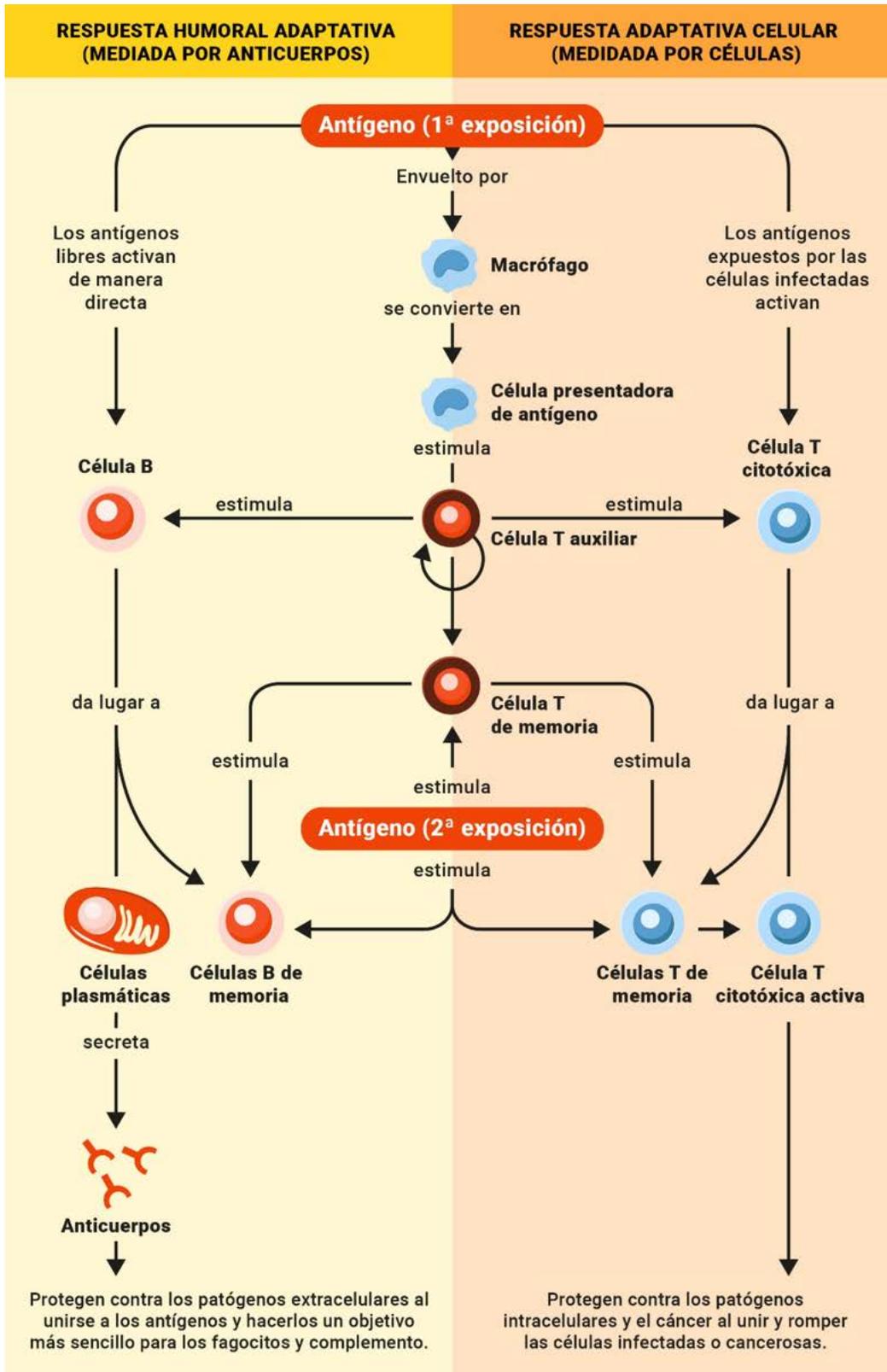
secretan y producen los anticuerpos que le protegen de futuras infecciones y que se miden para demostrar inmunidad.

Las células T, las células T CD4+ y las células T CD8+, ayudan a equilibrar la protección frente a los patógenos y a equilibrar el riesgo de desarrollar autoinmunidad o inflamación.

Las células T CD4+ promueven la producción de anticuerpos específicos al activar las células B dependientes de las células T. Sin embargo, las células T CD8+ son tóxicas para los patógenos y pueden eliminar las células infectadas por virus. Las células T CD8+ representan cerca del 80 % del total de las células inflamatorias en los pulmones de las personas infectadas con coronavirus y son importantes para eliminar el virus en las células infectadas, además de inducir lesiones inmunológicas.

La activación de las células T CD4+ genera diferentes clases de células T auxiliares, que difieren según el tipo de respuesta inmune. Por lo tanto, las células T auxiliares de respuesta tipo 1 apoyan la inmunidad celular, mientras que la respuesta de células T auxiliares tipo 2 modulan la respuesta humoral.

Todo este proceso se resume en la Figura 7 a continuación.



**Figura 7**

## La vitamina D, las tormentas de citoquinas y el COVID-19

Las citoquinas son pequeñas proteínas secretadas por las células en los sistemas inmunológicos innatos y adaptativos. Sirven para regular diversas funciones de la respuesta inmune. Las células liberan citoquinas en la circulación o en los tejidos. Las citoquinas localizan las células diana e interactúan con los receptores en las células diana al unirse a ellas. La interacción desencadena o estimula respuestas específicas de las células diana.

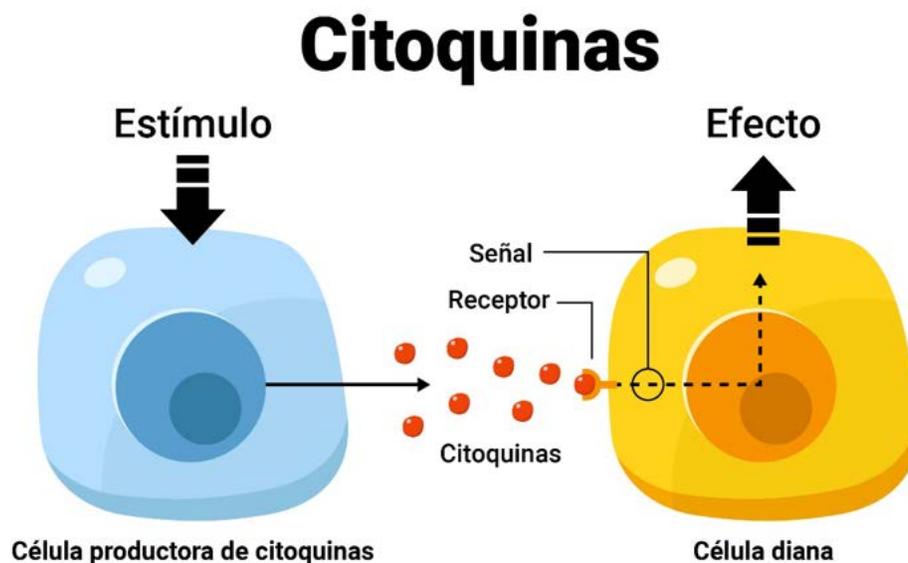


Figura 8

En respuesta a infecciones bacterianas y virales como el COVID-19, el sistema inmunológico innato genera citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La respuesta inflamatoria es muy importante en las manifestaciones clínicas del COVID-19. El SARS-CoV-2 desencadena una respuesta inmune para combatir el virus que, si no se controla, puede provocar daño pulmonar, deterioro funcional y menor capacidad pulmonar.

La inflamación relacionada con la infección viral por SARS-CoV-2 y la tormenta de citoquinas en casos severos es un factor importante en la supervivencia de las personas. La tormenta de citoquinas, es la liberación extensa e incontrolada de citoquinas proinflamatorias. La tormenta de citoquinas se presenta como inflamación sistémica y falla de múltiples órganos.

Las citocinas inflamatorias que intervienen en esta respuesta son las  $TNF\alpha$ , mientras que las interleucinas se producen en una etapa temprana de la respuesta innata al virus. Estas citocinas, entre otras, contribuyen al reclutamiento y activación de las células de la respuesta adaptativa.

Dos revisiones recientes explican la fisiología de cómo la vitamina D reduce el riesgo de tormentas de citoquinas, pero el proceso se resume a continuación.

Existen investigaciones convincentes que demuestran que la vitamina D puede mejorar la estabilidad endotelial incluso en tormentas de citoquinas. Esto puede ser causado por la importancia de la vitamina D para modular la producción de citocinas y células T auxiliares, pero también a través de la promoción de las células reguladoras T, que son responsables de la acción antiinfecciosa, de la supresión de las respuestas inmunes y de limitar los procesos inflamatorios, en los cuales la vitamina D puede ser de gran importancia.

La vitamina D ayuda a regular descendientemente las respuestas inmunes mediadas por las células T auxiliares, al inhibir la producción de citocinas proinflamatorias, como el interferón gamma tipo 1 e interleucinas como IL-6, IL-2, junto con el factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF-\alpha$ ) como se indica en la Figura 9 a continuación.

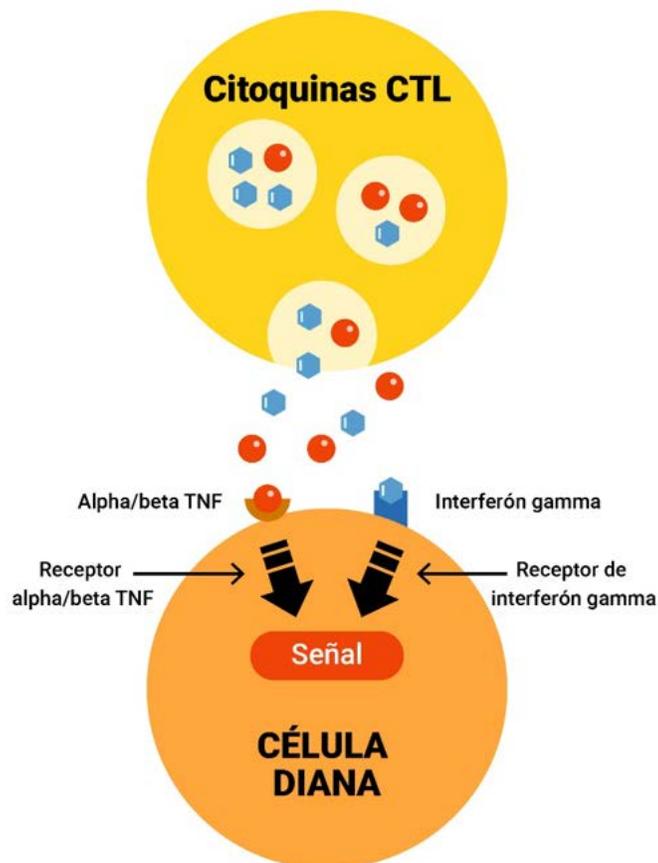


Figura 9

Es bien sabido que la deficiencia de vitamina D aumenta la tormenta de citoquinas. Esto se debe a que la vitamina D modula la inmunidad adaptativa y suprime las respuestas mediadas por las células T auxiliares al reprimir la producción de citocinas inflamatorias como  $TNF\alpha$  e interleuquinas como IL-2 e interferón gamma. Además, la vitamina D promueve y estimula la producción de las células T que inhiben los procesos inflamatorios.

Al parecer, la vitamina D es muy importante para combatir las infecciones por COVID-19, ya que reduce la expresión de estas citocinas proinflamatorias y aumenta la expresión de las citocinas antiinflamatorias por los macrófagos. Se ha demostrado que la vitamina D regula la respuesta inflamatoria, al alterar el equilibrio proinflamatorio/antiinflamatorio hacia un estado antiinflamatorio que controla la explosión inflamatoria una vez que se genera.

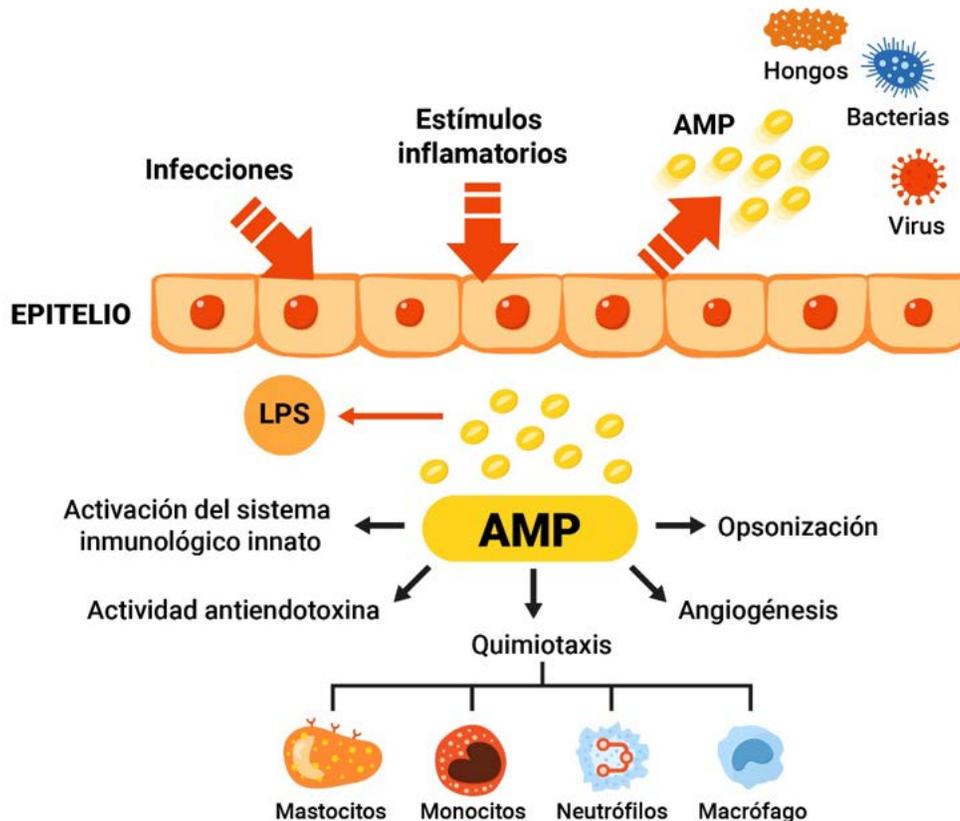
Los estudios de cultivo celular han demostrado que la vitamina D disminuye la expresión de citocinas proinflamatorias, aumenta la producción de proteínas antivirales y es un potente antiviral, en especial frente a los virus envueltos, por lo que quizás sería efectiva para combatir el SARS-CoV-2 que causa el COVID-19.

Un estudio reciente que demuestra una fuerte relación con los niveles de vitamina D y la proteína C reactiva (PCR), apoya la teoría de que la vitamina D reduce la inflamación. Dado que la PCR es un marcador de la tormenta de citoquinas, esto respalda la importancia de la vitamina D para reducir las complicaciones atribuidas a la inflamación debido a la tormenta de citoquinas del COVID-19.

## La vitamina D ayuda a las células inmunológicas a crear péptidos antimicrobianos

Se han identificado receptores de vitamina D en casi todas las células inmunes, incluyendo monocitos, linfocitos B y T, glóbulos blancos, macrófagos y células dendríticas, así como las células epiteliales en los pulmones. Esto es importante porque si se tienen suficientes niveles de vitamina D en la sangre, es posible activar estas células para crear lo que los investigadores conocen como péptidos antimicrobianos (AMP).

Muchos estudios han demostrado que la vitamina D activa las células inmunes para producir AMP que incluyen moléculas conocidas como catelicidinas y defensinas. Los AMP tienen un amplio espectro de actividad microbiana y antiviral y se ha demostrado que desactivan el virus de la gripe. Los efectos antivirales de los AMP son el resultado de la destrucción de las proteínas envueltas por catelicidina.



**Figura 10**

Las catelicidinas son una clase distinta de proteínas presentes en la inmunidad innata de los mamíferos. En humanos, la forma primaria de catelicidina se conoce como LL-37. La LL-37 también bloquea la entrada viral en la célula de manera similar a lo que se observa con otros péptidos antimicrobianos.

La evidencia epidemiológica describe un efecto inmunológico positivo relacionado con la vitamina D que incluye muchos estudios que presentan virus envueltos como el SARS-CoV-2. Esto respalda la idea de que los efectos antivirales de la LL-37 pueden estar mediados por la interrupción de la envoltura, así como el efecto antimicrobiano de la LL-37 está relacionado con la capacidad de alterar las envolturas lipídicas de los virus a través de interacciones electrostáticas.

La vitamina D también regula otro tipo de AMP conocida como beta defensina 2. Sus efectos antivirales son el resultado del impacto en los glóbulos blancos, como los neutrófilos y los monocitos.

## La deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de COVID-19

La Universidad de Chicago realizó un análisis retrospectivo que involucró a más de 4000 personas, con el fin de examinar si la deficiencia de vitamina D y el tratamiento están relacionados con las pruebas positivas de COVID-19. Encontraron que la deficiencia de vitamina D, que no se trató de manera oportuna, se relacionó con un mayor riesgo de infección por COVID-19.

Otro estudio observacional en el que participaron 212 personas en el sudeste asiático realizó una regresión logística multinomial para predecir los resultados clínicos de las personas infectadas con COVID-19 en función de sus niveles de vitamina D. Los resultados se resumen en la imagen a continuación, que demuestra que de las personas con un caso grave o crítico de COVID-19, solo el 4 % tenían niveles normales de vitamina D, mientras que el 96 % de las personas con un diagnóstico leve de COVID-19 tenían niveles normales de vitamina D.

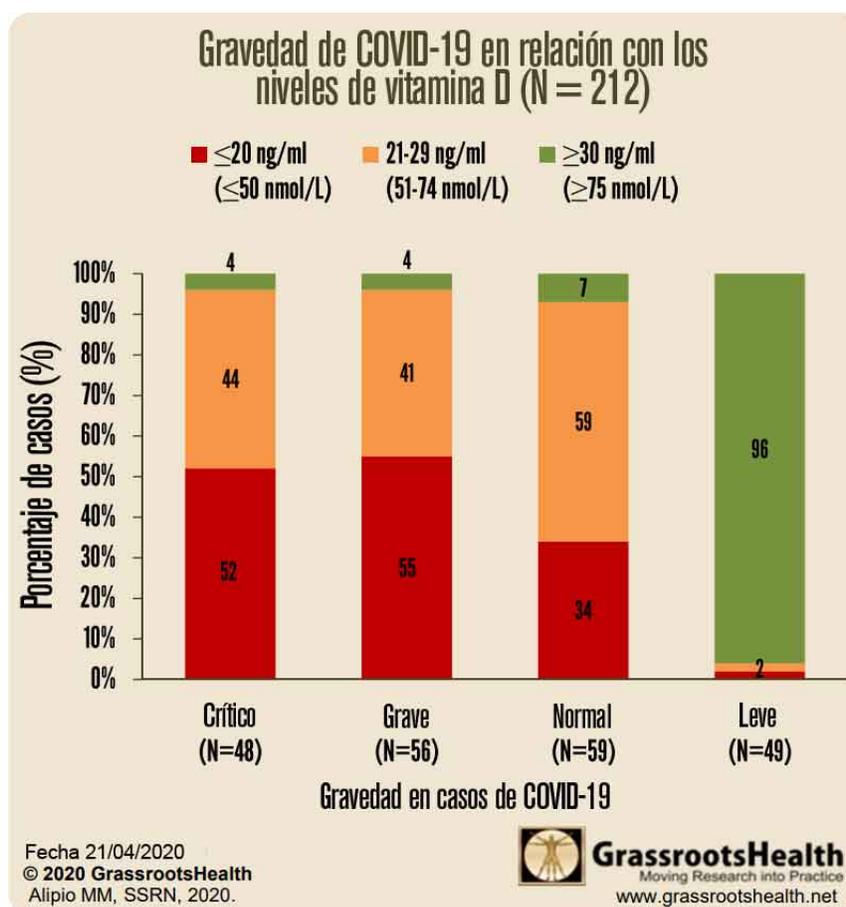
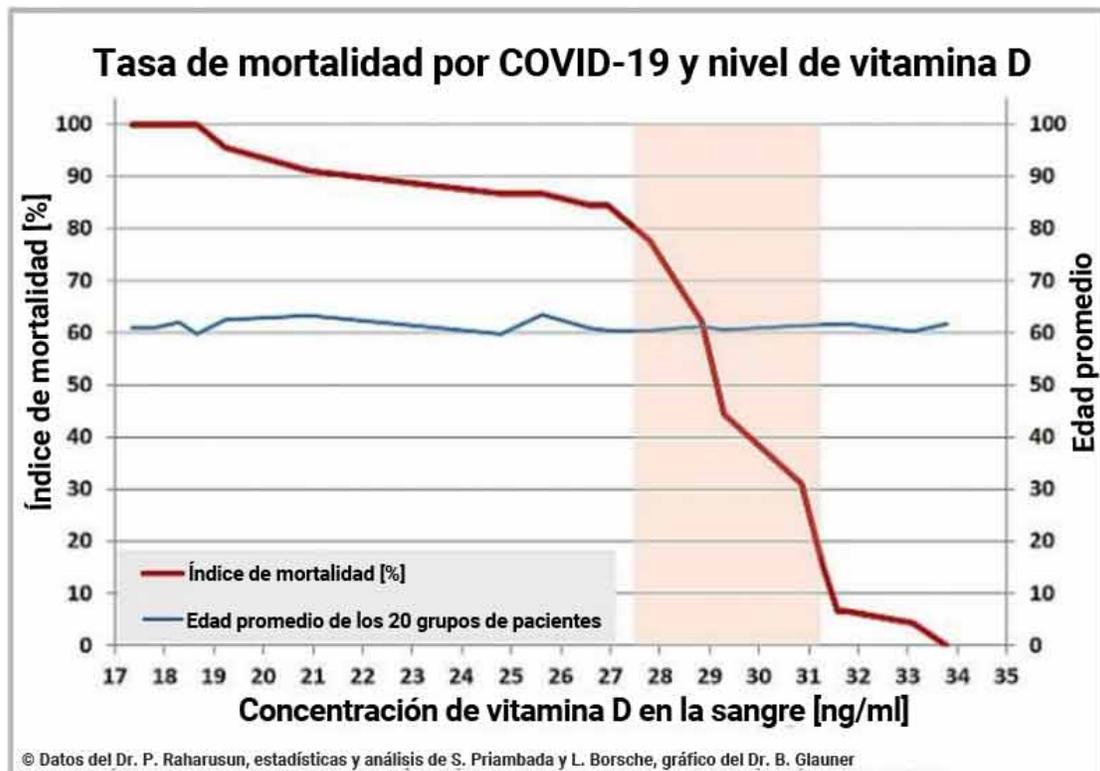


Figura 11

Otro estudio retrospectivo involucró a 780 personas con un resultado positivo de SARS-CoV-2 en Indonesia. Al controlar la edad, el sexo y las comorbilidades, encontraron que el estado de la vitamina D estaba muy relacionado con el resultado de mortalidad de los casos de COVID-19. Es posible encontrar un resumen de estos hallazgos en la Figura a continuación, que habla sobre una menor tasa de mortalidad por COVID-19 a medida que el nivel de vitamina D aumenta a más de 30 ng/ml.

Una Figura vale más que mil palabras:



Resultados del estudio según la edad realizado por el grupo del Dr. Prabowo Raharusun

**Figura 12**

Del mismo modo, un análisis retrospectivo en Suecia que involucró a 107 personas encontró que las concentraciones de vitamina D fueron mucho menores en personas con un resultado positivo de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) para detectar el SARS-CoV-2. Los investigadores concluyeron que los suplementos de vitamina D<sub>3</sub> serían beneficiosos para tratar la infección por COVID-19, para prevenir una enfermedad más grave o reducir la presencia del virus en el tracto respiratorio superior y disminuir la carga viral.

Hace poco se presentaron pruebas para demostrar que la deficiencia de vitamina D podría explicar por qué las tasas más altas de casos y mortalidad se han registrado en personas de raza negra, asiáticas y de minorías étnicas en Inglaterra (conocidas bajo la sigla BAME).

También hay una publicación que demuestra una conexión entre la deficiencia de vitamina D y el COVID-19. El Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad Estatal de Luisiana estudió a 20 personas de la unidad de cuidados intensivos con COVID-19 y casi el 85 %, frente al 57 %, de las personas hospitalizadas tenían una deficiencia de vitamina D.

Investigadores en Israel realizaron pruebas a 14 000 personas del 1 de febrero al 30 de abril de 2020 y encontraron que si estas personas tenían niveles de vitamina D superiores a 30 ng, su probabilidad era siete veces menor de padecer COVID-19. Además, se han registrado fuertes relaciones retrospectivas entre la vitamina D y la mortalidad por COVID-19 en Europa.

## La vitamina D podría reducir el riesgo de infecciones virales

**H**ay muchas revisiones que consideran las maneras en las que la vitamina D reduce el riesgo de infecciones virales.

La vitamina D podría reducir el riesgo de infecciones respiratorias virales porque influye en diferentes vías inmunes, con el efecto de aumentar las defensas de la barrera de la mucosa mientras trata el exceso de inflamación. Al parecer, la vitamina D disminuye el riesgo de infecciones del tracto respiratorio de diferentes maneras:

- Ayuda a mantener las uniones en las células epiteliales de los pulmones y el intestino para evitar la infiltración de células inmunes en los pulmones y otros tejidos respiratorios,
- Como se discutió en la sección anterior, desactiva algunos virus al estimular los mecanismos antivirales como los péptidos antimicrobianos.
- Como se discutió en la sección anterior, reduce las citoquinas proinflamatorias al modular el sistema inmunológico.

## Cómo la vitamina D podría reducir el riesgo de COVID-19

Los neumocitos tipo II en los pulmones son el objetivo principal de los coronavirus porque los receptores ACE2 a los que se une se expresan mucho en estas células. Uno de los problemas con el COVID-19 es que afecta la función de los neumocitos tipo II, lo que luego disminuye el nivel de agente tensoactivo en los pulmones.

Esto es importante porque el agente tensoactivo previene el colapso de los alvéolos en los pulmones. Este agente tensoactivo permite que los alvéolos permanezcan abiertos y conformes durante la inhalación y exhalación. Durante la inhalación, los alvéolos pueden colapsar si no contienen el agente tensoactivo. Si colapsan, no puede ocurrir el intercambio de gases a través de la pared de los alvéolos.

Sin este agente tensoactivo, es como si intentara inflar un globo roto y luego dejar salir el aire del globo (pulmones) con cada respiración, y hacerlo de nuevo en cada ciclo. Es necesario contar con cantidades suficientes de este agente tensoactivo para que los alvéolos permanezcan abiertos y se produzca el intercambio de gases como se muestra en la Figura 13 a continuación.

### Alveolo – Intercambio de gas

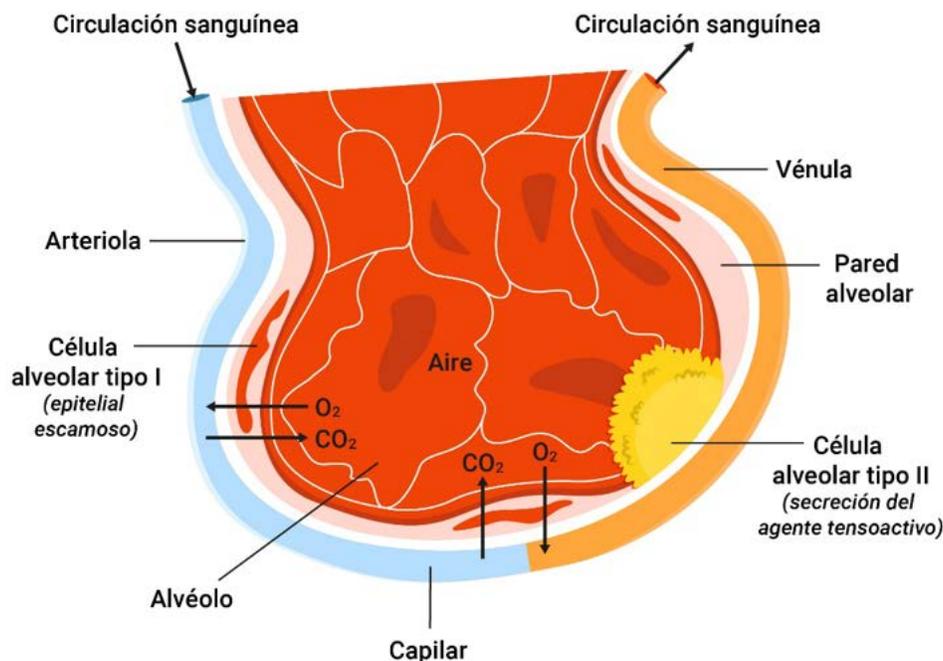


Figura 13

Por fortuna, la vitamina D es una herramienta clave para combatir el COVID-19, ya que es capaz de estimular la producción de agente tensoactivo en las células alveolares de tipo II.

## La vitamina D, la angiotensina II y los receptores de ACE2

Una enzima convertidora de angiotensina (ACE) es parte del sistema de renina-angiotensina (RAS), que controla la presión sanguínea al regular el volumen de líquidos en el cuerpo. Convierte la hormona angiotensina I a un vasoconstrictor activo angiotensina II.

La angiotensina II es una hormona natural mejor conocida por aumentar la presión arterial al estimular la aldosterona. La ACE2 consume angiotensina II, lo que reduce los niveles. Sin embargo, la infección por COVID-19 regula descendientemente la ACE2, lo que conduce a una acumulación excesiva de angiotensina II.

Los cultivos celulares de las células alveolares de tipo II junto con la vitamina D han demostrado que el virus SARS-CoV-2 interactúa con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) 2 presente en la superficie de las células epiteliales del pulmón. Una vez que el virus se une al receptor ACE2, reduce su actividad y, promueve la actividad de la ACE1 al formar mayores cantidades de angiotensina II, lo que aumenta la gravedad del COVID-19. Esto también puede estar relacionado con la proteína que se adhiere a la vitamina D.

La vitamina D tiene un efecto paradójico en la manera en que limita la gravedad del COVID-19. El SARS-CoV-2 se une al receptor ACE2 presente en la superficie de las células epiteliales alveolares. Una vez que el virus se une al ACE2, reduce su actividad y promueve la actividad del ACE al formar mayores cantidades de angiotensina II, lo que provoca un aumento de la vasoconstricción pulmonar y gravedad del COVID-19.

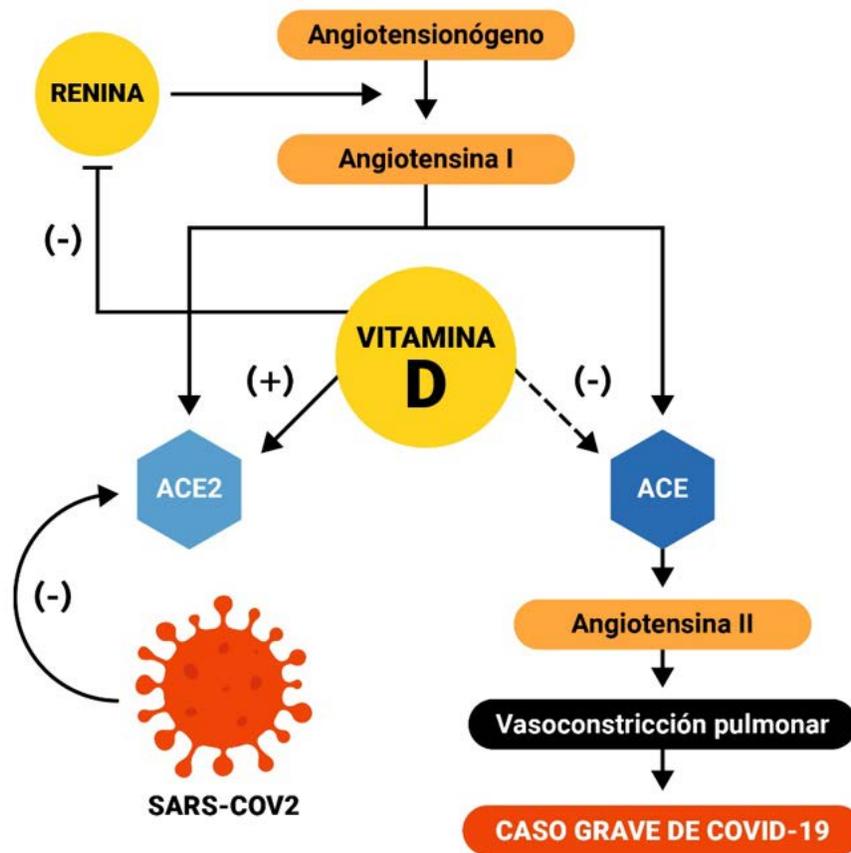
En experimentos en animales, demostró que el análogo de la vitamina D, el calcitriol, aumenta la expresión de ACE2 en los pulmones. El ACE2 que se presenta como consecuencia de la suplementación con vitamina D podría reducir la lesión pulmonar ya que puede promover la unión del virus al epitelio pulmonar.

Los altos niveles de angiotensina II pueden causar síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o lesión cardíaca. La renina, por otro lado, es una enzima proteolítica y un regulador positivo de la angiotensina II. La vitamina D es un potente inhibidor de la renina.

Se ha demostrado que los suplementos de vitamina D previenen la acumulación de angiotensina II y disminuyen la actividad proinflamatoria al suprimir la liberación de renina en personas

infectadas con COVID, y de esta manera minimiza el riesgo de SDRA, miocarditis o lesión cardíaca.

Al suprimir la renina de la vitamina D podría generar menos angiotensina II, lo que resulta en una menor constricción de los vasos sanguíneos del pulmón. Aunque la vitamina D desencadena la expresión de la ACE2, que promueve la unión del virus, también previene la respuesta de constricción de los vasos sanguíneos del pulmón en el COVID-19 como se muestra en la Figura 14 a continuación.



El rol de la vitamina D para combatir el COVID-19. El SARS-CoV-2 se une al ACE2 de las células alveolares y perturba la proporción de actividad ACE2/ACE. Aumenta la actividad de la ACE y, a su vez, produce una mayor formación de angiotensina II, lo que provoca que la vasoconstricción pulmonar desarrolle casos graves de COVID-19. La vitamina D induce la expresión de ACE2, lo que limita la formación de angiotensina II a través de la ACE y reduce la lesión pulmonar. Además, la suplementación con vitamina D podría ayudar a proteger frente al COVID-19. (La línea discontinua indica un efecto indirecto)

**Figura 14**

## Estacionalidad de la vitamina D y el COVID-19

“Para poder investigar correctamente la ciencia es importante considerar las estaciones del año”. (Hipócrates, ca. 400 a. C.).

Es interesante observar que existe una fuerte relación inversa entre la exposición a la luz solar y la letalidad durante la pandemia de influenza de 1918 a 1919. Esto sugiere que existe una relación entre la exposición a la luz solar y el riesgo de desarrollar infecciones virales graves y neumonías bacterianas y secundarias.

Hace más de 50 años, R. Edgar Hope-Simpson, un profesional británico y epidemiólogo autodidacta, documentó que las epidemias de la influenza A en latitudes templadas son más intensas después del solsticio de invierno.

Él planteó la hipótesis de que la radiación solar produce un "estímulo estacional" que afecta el riesgo de influenza A. Teorizó que existe un sistema estacional de hormonas esteroides que influyen en el sistema inmunológico humano cuyos niveles de sustrato son bajos durante la temporada de influenza, pero alcanzan su nivel máximo cuando la influenza es inusual.

La incidencia invernal se relaciona mucho con los niveles estacionales de vitamina D en suero. Un estudio de Gran Bretaña también reveló que la prevalencia de infecciones respiratorias tiene un fuerte patrón estacional en la dirección opuesta al patrón de las concentraciones de vitamina D. La variación estacional en los niveles sanguíneos de vitamina D, que contribuye a la función inmunológica, es la fuente subyacente del patrón estacional de la influenza que se observa en las zonas templadas.

Hace poco, se demostró que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo o un impulsor de la inflamación exagerada y persistente que es una característica principal del SDRA. Esto se observa aún más con el COVID-19, donde la mortalidad ha sido un poco baja para los países por debajo de los 35 grados de latitud N.

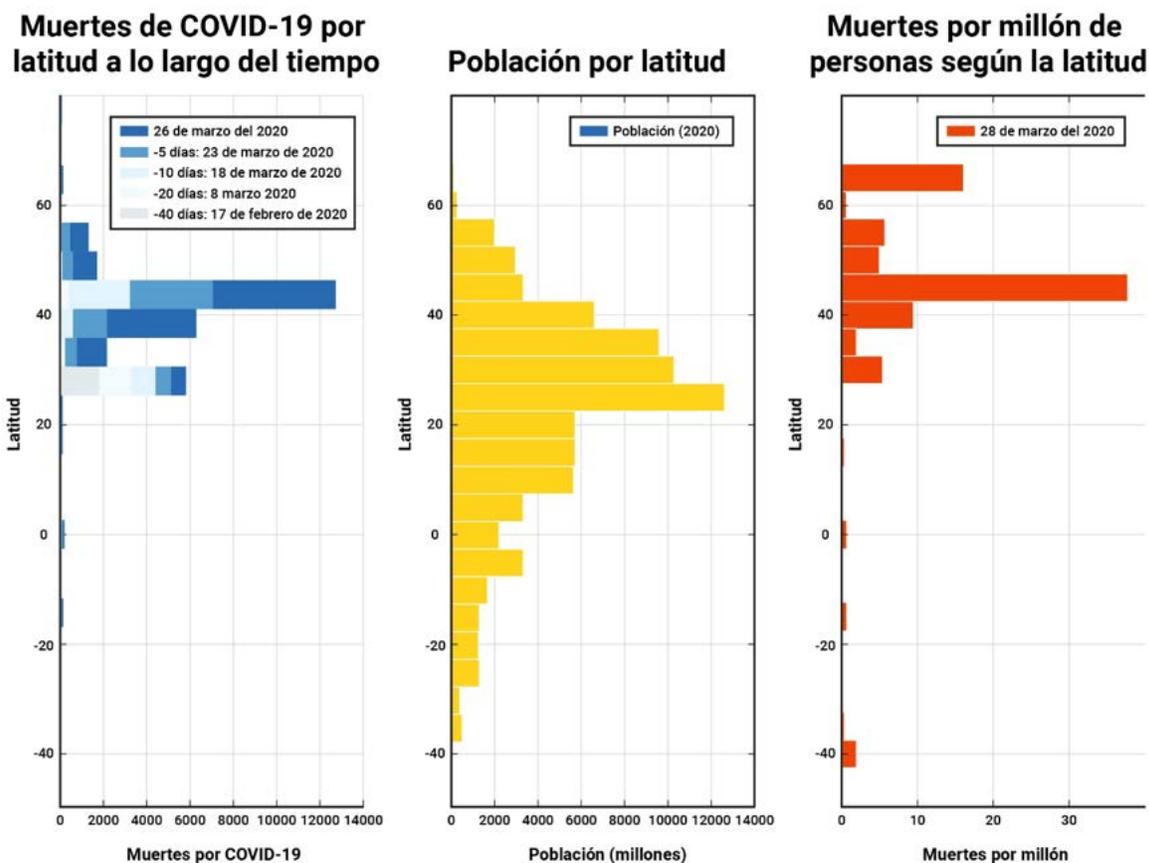
Del mismo modo, los investigadores demostraron que la tasa de mortalidad por casos específicos de COVID-19 era más elevada en Italia, España y Francia, que son los países con mayor incidencia de deficiencia severa de vitamina D en Europa.

Aunque algunos descubrieron que las tasas de mortalidad acumuladas del COVID-19 disminuyeron en los países con mayor cantidad de sol, el análisis de Grant revela que en Europa la esperanza de vida es el factor de riesgo más importante para las personas que contraen el COVID-19. Una reciente revisión exhaustiva sugiere que esto quizás se deba a la inmunosenescencia, que se produce durante el envejecimiento, lo que contribuye a los altos niveles de inflamación y al mayor riesgo de tormentas de citoquinas.

Una investigación reciente analizó el impacto del distanciamiento social y demostró que estas medidas redujeron la exposición a la radiación ultravioleta B hasta un 95 %, y su importancia para reducir las muertes por COVID-19.

La ocurrencia de los brotes severos de COVID-19 presenta una relación sorprendente con los lugares ubicados por encima de los 30 grados de la línea de latitud norte.

Los informes globales de mortalidad y recuperación revelan que las tasas de transmisión y mortalidad del 28 de enero al 28 de marzo de 2020 estuvieron relacionadas con la latitud. Los investigadores añadieron información de la latitud de la población mundial en secciones correspondientes y calcularon las muertes por millón, en función a la latitud para alcanzar algunas observaciones poderosas en la Figura 15 que se muestra a continuación.



(Izquierda) Muertes por latitud a lo largo del tiempo; (centro) Población por latitud del 2020; (derecha) muertes por millón de personas según la latitud. Nota: El gráfico de "Muertes por millón de personas" que se muestra a temperatura de -40 °S es una medida estadística debido a la inmersión de dos cifras pequeñas y podría omitirse.

**Figura 15**

Es importante considerar que la vitamina D que se obtiene a través de la exposición al sol es superior a la suplementación oral. Esto puede estar relacionado con otras frecuencias de luz roja e infrarroja que podrían ofrecer un efecto terapéutico a través de mecanismos de fotobiomodulación que podrían provocar efectos fisiológicos beneficiosos, como mayores cantidades de óxido nítrico.

## Seguridad y eficacia de los suplementos de vitamina D

Los medios de comunicación convencionales descartan el uso de suplementos nutricionales y vitamina D. Hace poco, la cadena de televisión CNN afirmó que la suplementación con vitamina D puede "causar daño" y la comparó con la hidrocicloloroquina, cuyo estudio "de referencia" fue utilizado por la OMS para retirar los ensayos clínicos debido a su estudio de estadística, mientras que el mismo estudio fue retirado por *The Lancet* por utilizar información engañosa.

Una reciente revisión de junio de 2020 por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) que se enfocó en siete estudios (a pesar de que muchos más que estaban disponibles) encontró que no había evidencia que respaldara el uso de vitamina D para tratar el COVID-19. Esto es consistente con la perspectiva farmacológica que busca limitar cualquier tratamiento no farmacológico para tratar al COVID-19.

*The New York Times* también advirtió de manera reciente que es importante tener cuidado con la vitamina D para tratar el COVID-19. La cadena ABC News advierte a las personas que los estudios aún no han demostrado que los suplementos de vitamina D realmente funcionen y desalientan su uso.

Esto difiere de la postura que el Reino Unido ha tomado. En abril de 2020, el Instituto de Salud Pública Inglaterra emitió un comunicado sobre la vitamina D y recomendó que las personas en distanciamiento social (incluyendo niños, mujeres embarazadas, mujeres en periodo de lactancia y personas mayores) deberían consumir un suplemento de vitamina D de manera diaria, incluso durante los meses de verano, en caso de no salir con frecuencia.

Los funcionarios de salud pública del Reino Unido han comenzado una investigación sobre la importancia de la vitamina D para combatir al coronavirus. El *Daily Mail* de Gran Bretaña sugirió que la vitamina D puede ser una manera económica y segura de tratar la pandemia, ya que la evidencia lo respalda. *The Sun* publicó una historia que documenta cómo las personas con menores niveles de vitamina D tienen una mayor probabilidad de morir al ser hospitalizadas.

*The Guardian* también intervino e informó que los funcionarios de salud pública están revisando el potencial de la vitamina D para reducir el riesgo de infección. Escocia también parece estar entusiasmada con las estrategias de tratamiento con vitamina D para prevenir el COVID-19.

Hay dos preocupaciones principales que muchos expertos tienen con respecto a la vitamina D para ayudar a que el cuerpo pueda hacer su trabajo en disminuir la gravedad de las infecciones como el COVID-19. Dichas preocupaciones son: ¿es segura? ¿es efectiva?

Primero, hablemos de la efectividad de la vitamina D en niveles óptimos, para alcanzar niveles terapéuticamente significativos y necesarios. Para evaluar esto, es importante comprender cuáles son los lineamientos médicos convencionales sobre los suplementos de vitamina D.

Hace casi diez años, el Instituto de Medicina de Estados Unidos emitió lineamientos sobre la vitamina D y el calcio. Sus lineamientos son muy viejos y no se han actualizado, ya que la recomendación se basó solo en los efectos de la vitamina D para la salud ósea y no en los beneficios metabólicos revisados en este documento.

El instituto recomendó suplementos de vitamina D de 600 UI/d para personas menores de 70 años, 800 UI/d para personas mayores de 70 años y una concentración sérica de 25(OH)D de al menos 20 ng/ml (50 nmol/L). Aunque es probable que estas dosis reduzcan el riesgo de raquitismo, no serán suficientes para disminuir el riesgo de infecciones virales en las personas que tienen una deficiencia de vitamina D.

El instituto admitió que ningún estudio había informado acerca de los efectos adversos con menos de 10 000 UI/día de vitamina D, pero aun así estableció su recomendación de 4000 UI/día, en parte debido a las preocupaciones derivadas de estudios observacionales que encontraron una relación en forma de U entre la concentración de 25(OH)D y la salud.

Sin embargo, una investigación posterior determinó que su recomendación era defectuosa, ya que la mayoría de los informes sobre la relación en forma de U o J provenían de estudios observacionales que no midieron los niveles sanguíneos de vitamina D en suero, y por qué dichas relaciones probablemente fueron la causa de haber enlistado a algunas personas que habían comenzado a consumir suplementos de vitamina D poco antes del estudio.

Es importante comprender que se pueden producir niveles significativos de vitamina D a partir de la exposición al sol antes del invierno. Se pueden producir cerca de 10 000 a 25 000 UI de vitamina D<sub>3</sub> en poco tiempo al exponer todo el cuerpo al sol, por lo que es obvio que el cuerpo puede manejar esa cantidad sin ningún problema.

A continuación, hablaremos sobre algunos estudios que respaldan las dosis elevadas de vitamina D. Uno se realizó en un hospital psiquiátrico en Cincinnati, Ohio. El rango de edad fue

de 18 a 90 años de edad. La mitad de las personas eran afroamericanas y casi la mitad de piel blanca.

Todas las personas que ingresaron desde el 2011 recibieron suplementos de 5000 o 10 000 UI/día de vitamina D<sub>3</sub>. Los niveles de vitamina D aumentaron de 24 a 68 ng/ml en 36 personas que recibieron 5000 UI/día durante 12 meses o más, mientras que para las 78 personas que recibieron 10 000 UI/día, las concentraciones medias aumentaron de 25 a 96 ng/ml. No se reportaron casos de hipercalcemia a causa de la vitamina D.

Otro estudio reciente usó 10 000 UI/día de vitamina D durante 8 a 12 semanas, mientras que el 93 % de las personas tenían niveles de vitamina D de 30 ng/ml o más después del primer mes; en dos meses el porcentaje aumentó al 100 %. Tampoco se registraron casos de hipercalcemia.

Aunque rara vez se necesitan o recomiendan dosis de 15 000 UI/día, se encontró que dicha dosis es segura. Se recopilaron datos de 3882 personas en un programa comunitario. Se midieron los niveles de vitamina D en la sangre al inicio y después de 6 a 18 meses del inicio del programa, entre el 2013 y el 2015.

Las personas obtuvieron diferentes dosis de vitamina D (1 000 a 15 000 UI/día). Para alcanzar niveles mayores a 40 ng/ml, las personas con un peso normal necesitaban un consumo de vitamina D de 6000 UI/día; así como 7000 UI/día para las personas con sobrepeso; y 8000 UI/día para las personas con obesidad. No se encontraron mayores niveles de calcio en la sangre o la orina con ninguna de estas dosis.

Se ha sugerido que el límite tolerable podría aumentar a 10 000 UI/día, ya que la hipercalcemia no es común en dosis menores, mientras que la mayoría de los otros síntomas de toxicidad, como fatiga severa, confusión, vómitos, arritmia y cálculos renales de calcio solo ocurrieron en dosis superiores a 40 000 UI/día. Para confirmar esto, un ensayo canadiense del 2020 encontró que el perfil de seguridad de los suplementos de vitamina D fue similar en dosis de 400, 4000 y 10 000 UI/día en casi 400 personas de edad avanzada.

Un ensayo reciente en Nueva Zelanda, sobre una dosis elevada de suplementos de vitamina D que involucró a 5110 personas informó que, durante una media de 3.3 años, la suplementación mensual con 100 000 UI de vitamina D<sub>3</sub> no afectó la tasa de incidencia de cálculos renales o hipercalcemia. Sin embargo, es importante considerar que no se recomienda disminuir la dosis a una vez por semana, ya que no es tan efectiva.

Un metaanálisis largo de 25 ensayos controlados de casi 11 000 personas concluyó que los suplementos de vitamina D eran seguros y protegían frente a las infecciones agudas del tracto respiratorio. Sin embargo, también demostró que los beneficios eran más significativos para las personas que recibieron dosis diarias de vitamina D, pero no en las personas que tomaron dosis elevadas e inconsistentes cada dos semanas.

La otra pregunta es: ¿Los suplementos de vitamina D realmente funcionan? Esto se torna un poco confuso porque hay muchos ensayos que demuestran que no funciona y no tiene beneficio clínico.

En casi todos los casos, esto se debe a una falla metodológica común en el estudio. Por lo general, todos estos estudios que no demuestran un beneficio utilizan una dosis específica de vitamina D en lugar de ajustar la dosis para lograr un nivel sanguíneo recomendado. Además, no han podido medir los cofactores principales, como el consumo de nutrientes, como el magnesio, el calcio y las vitaminas K2 y C.

También están diseñados como los ensayos farmacéuticos en los que una persona se asigna al azar a un medicamento o placebo, donde todas las personas involucradas comienzan con una concentración inicial de cero. Con estos estudios, las personas comienzan con niveles variables de 25-hidroxivitamina D en la sangre, por lo que la respuesta a la dosis depende del nivel en la sangre. Además, el nivel en la sangre no quiere decir que ese sea el nivel en las células o a nivel celular.

Los ensayos controlados y aleatorios que evalúan el impacto de los suplementos de vitamina D en los resultados clínicos necesitan usar un estudio que se enfoque en los niveles séricos de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D en lugar de las dosis administradas de vitamina D. Una vez que comprenda esto y consulte la sección de métodos del estudio, encontrará que casi todos los estudios negativos sobre la vitamina D no lograron individualizar la dosis en función de los niveles en la sangre. Además, una de las mayores omisiones fueron los cofactores.

## Niveles de vitamina D

Los investigadores han demostrado que se necesitan al menos 30 ng/ml para inducir el péptido antimicrobiano LL-37 (catelicidina) (como se mencionó en la sección anterior) mientras que los niveles de vitamina D de aproximadamente 40 ng/ml o más parecen proporcionar protección contra las infecciones respiratorias virales agudas.

Un metaanálisis de 25 ensayos, que involucró a más de 11 000 personas, demostró que los suplementos de vitamina D reducen el riesgo de infecciones respiratorias agudas, incluyendo las infecciones virales, hasta un 12 % en todas las personas. Esto fue más notorio en personas con niveles séricos por debajo de 20 ng/ml.

Es importante mantener los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D de 40 a 60 ng/ml, ya que las concentraciones de 40 ng/ml son consistentes con la síntesis de la forma activa de vitamina D.

El límite superior a 60 ng/ml se tomó de un estudio prospectivo que evaluó a más de 15 000 personas durante un período de 8 años y descubrió que la vitamina D tuvo una relación no uniforme con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas, ECV y cáncer.

El término "vitamina" parece incorrecto, ya que la vitamina D se puede producir en la piel. Sin embargo, en comparación con el pasado, la mayoría de las personas pasan mucho más tiempo dentro de casa, cubren su piel cada que salen y, a menudo, viven en latitudes donde la radiación UV-B es poco adecuada durante el invierno. Por lo tanto, la mayoría de las personas no son capaces de generar niveles saludables de vitamina D, por lo que se beneficiarían de los suplementos de vitamina D.

Es importante comprender que los niveles en la sangre de una dosis específica dependen de cada persona debido a varios factores demográficos y biológicos:

- Estado básico de vitamina D
- Estado de los cofactores como el magnesio, calcio, vitamina K2, vitamina C y omega 3
- Niveles más bajos de 7-deshidrocolesterol en la piel.
- Etnicidad y color de piel.
- Porcentaje de grasa corporal
- Genética
- Variaciones estacionales y tiempo de exposición al sol.
- Tipo y momento de consumo de los suplementos de vitamina D
- Malabsorción de grasas del tracto gastrointestinal, como la fibrosis quística o enfermedad inflamatoria intestinal.

Una mayor pigmentación de la piel reduce la eficacia de los rayos UVB porque la melanina bloquea el sol de manera natural. Además, el envejecimiento disminuye la capacidad de la piel para producir vitamina D<sub>3</sub>. Durante los meses de invierno muy pocos niveles de radiación UVB llegan a la superficie en latitudes superiores a los 28 grados norte.

Sin embargo, vivir en menores latitudes no garantiza niveles adecuados de vitamina D. Las normas sociales y culturales pueden limitar la exposición al sol, en especial durante el envejecimiento, lo que puede provocar una caída de los niveles séricos con la edad, lo cual es importante para combatir el COVID-19 porque las tasas de mortalidad (CFR) aumentan con la edad.

Es normal que el uso de medicamentos aumente con la edad, mientras que los medicamentos antiepilépticos, antineoplásicos, antibióticos, antiinflamatorios, antihipertensivos, antirretrovirales, endocrinos y algunas hierbas medicinales pueden disminuir los niveles de vitamina D al activar el receptor de pregnane-X.

## Dosis de vitamina D

Lo ideal sería valorar los niveles de vitamina D en la sangre ya que esto ayudará a identificar la dosis inicial necesaria. GrassrootsHealth ha analizado información de más de 15 000 personas que consumen vitamina D para crear una calculadora.

Solo necesita ingresar su peso, su nivel de vitamina D y su nivel deseado para que la calculadora determine una dosis. Ingrese a: <https://www.grassrootshealth.net/project/dcalculator/> (disponible solo en inglés).

Sin embargo, esto es un estimado, por lo que es necesario realizar la prueba en tres a seis meses, ya que los niveles de vitamina D aumentan de manera paulatina. Pero como se mencionó anteriormente, esta parece ser una estrategia segura, ya que consumir una dosis de 8000 unidades por día no representa ningún riesgo para la salud. Sin embargo, si tiene un peso corporal normal o bajo, es posible reducir esta cantidad a 1000-2000 unidades por día ya que necesita menores cantidades de vitamina D.

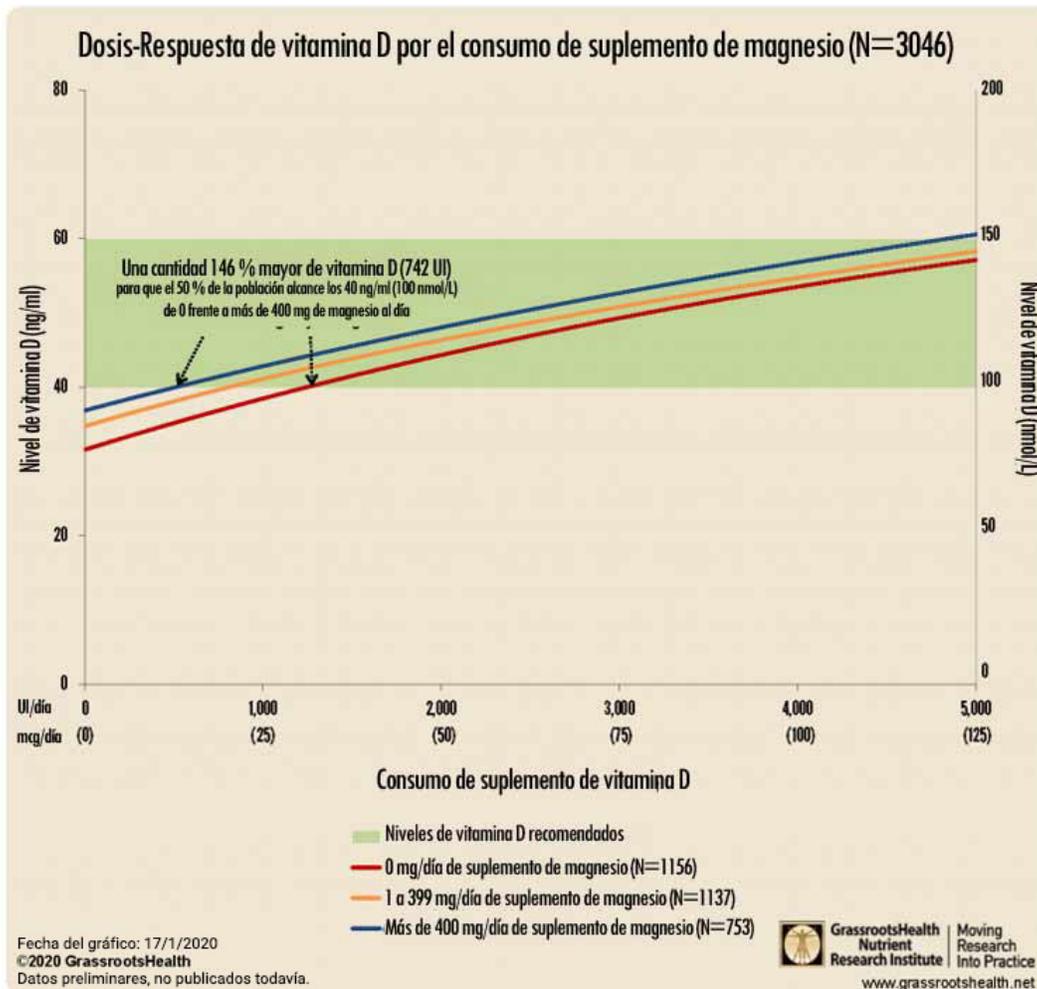
## Otros nutrientes que podrían aumentar la efectividad de la suplementación de vitamina D

Se recomienda incluir suplementos de magnesio cuando se toman suplementos de vitamina D. El magnesio es necesario para activar la vitamina D. Al parecer, todas las enzimas que metabolizan la vitamina D necesitan magnesio, que actúa como cofactor en las reacciones enzimáticas en el hígado y los riñones. El magnesio debe permanecer en un rango de 250 a 500 mg/día, junto con el doble de esa dosis de calcio.

El magnesio activa más de 600 enzimas e influye en los niveles de calcio extracelular. Es importante para la estabilidad de la función celular, la síntesis del ARN y ADN y la reparación celular, así como para mantener el estado antioxidante de la célula. Es un cofactor importante para activar una amplia gama de transportadores y enzimas.

Una revisión reciente encontró que hasta el 50 % de las personas en los Estados Unidos que consumen suplementos de vitamina D probablemente no obtengan beneficios significativos. Esto sucede cuando la vitamina D se almacena en su forma inactiva porque carecen de niveles suficientes de magnesio. Se ha demostrado que la suplementación con magnesio reduce la resistencia al tratamiento con vitamina D.

En un análisis preliminar, GrassrootsHealth encontró que las personas que no consumen suplementos de magnesio necesitan una cantidad hasta 146 % mayor de vitamina D para alcanzar un nivel sanguíneo de 40 ng/ml (100 nmol/L), en comparación con las personas que consumen al menos 400 mg de magnesio al día.



**Figura 16**

Sin embargo, la interacción entre el magnesio y la vitamina D no es un proceso unidireccional. Es un proceso de ambos sentidos. Curiosamente, mientras que la vitamina D mejora la absorción de magnesio, consumir grandes cantidades también puede agotarlo. Le reitero, la razón de esto es porque el magnesio es necesario para convertir la vitamina D en sus diferentes formas. Si el nivel es de 20 ng/ml, se necesitan unos 35 días para alcanzar 60 ng/ml con una dosis diaria de 10 000 UI de vitamina D y 85 días con una dosis de 4000 UI/día.

Incluso puede ser conveniente usar una dosis inicial mucho más prominente en los casos graves. Un ensayo controlado y aleatorio (ECA) publicado en 2015 demostró que, después de una dosis única de 250 000 UI de vitamina D<sub>3</sub> administrada a personas sanas entre 18 y 65 años de edad con niveles séricos iniciales e inferiores a 17 ng/ml, a los 5 días aumentaron las concentraciones en suero de 25(OH)D en un promedio de 41 ng/ml sin efectos adversos.

Después de cinco días, sería lógico comenzar con una dosis de 5000 unidades al día, ya que después de 90 días, los niveles de vitamina D caen al nivel inicial.

Aunque los suplementos de vitamina D podrían detener el desarrollo de COVID-19 al comienzo de los síntomas, quizás no serían muy beneficiosos después de que se produce daño pulmonar y en los órganos.

Aunque la vitamina D es el nutriente más importante para prevenir el COVID-19, también se sabe que otros nutrientes, micronutrientes y fitonutrientes afectan el sistema inmunológico y el riesgo de infección.



**Figura 17**

## Objetivo de las campañas sobre la vitamina D

**E**n los aviones, las azafatas o sobrecargos se dirigen a los pasajeros antes de despegar y les mencionan la máscara de oxígeno en caso de emergencia. En ese mensaje explican que primero es necesario asegurar su propia máscara antes de ayudar a otra persona.

Esto nos enseña que es importante adoptar las recomendaciones sobre la vitamina D para usted y su familia. La intención de este documento es crear una mayor conciencia para ayudar a las poblaciones con mayor riesgo durante el segundo brote del COVID-19 o cualquier otra infección respiratoria que se presente en el futuro. Estas poblaciones son las personas mayores, de color, con enfermedades crónicas y mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Es importante saber que puede hacer una diferencia al compartir esta información, tal como las personas que tienen una mayor influencia para difundir este mensaje a poblaciones en riesgo.

En poco tiempo es posible salvar muchas vidas sin costo. Recuerde, no importa si estamos a finales de la primavera, el verano o principios del otoño, es probable que pueda obtener cantidades suficientes vitamina D por medio de la exposición al sol, siempre teniendo cuidado de no quemar su piel.

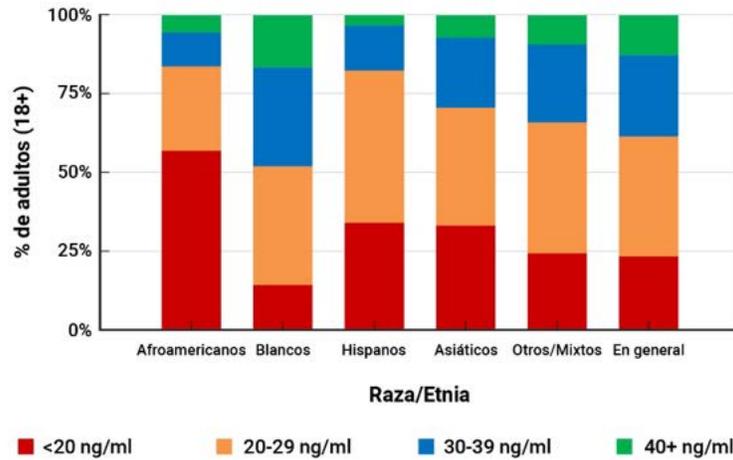
Si vive en una latitud por debajo de los 27 grados al norte, es posible que obtenga vitamina D casi todo el año. Si no es así, los suplementos de vitamina D son algunos de los suplementos más económicos que puede comprar. Todo lo que necesita hacer es seguir las recomendaciones de dosificación que se mencionaron anteriormente.

## Personas de raza negra y personas de color

**D**e manera colectiva en los Estados Unidos, las personas afroamericanas representan una octava parte de la población, pero son quienes han sufrido una cuarta parte de muertes por COVID-19. El doble de esta población está muriendo. Entonces, ¿qué otra cosa podría explicar la enorme diferencia en las tasas de mortalidad entre las personas de raza negra y raza blanca?

La Figura que se muestra a continuación, la cual fue recopilada de 15 000 pruebas que realizó GrassrootsHealth en los últimos 13 años, demuestra que con base en los niveles de vitamina D según la raza, solo el 16 % de los adultos afroamericanos tienen niveles adecuados de vitamina D, mientras que más del triple, o casi el 50 %, de los adultos de piel blanca tienen niveles de vitamina D superiores a 30 ng/ml.

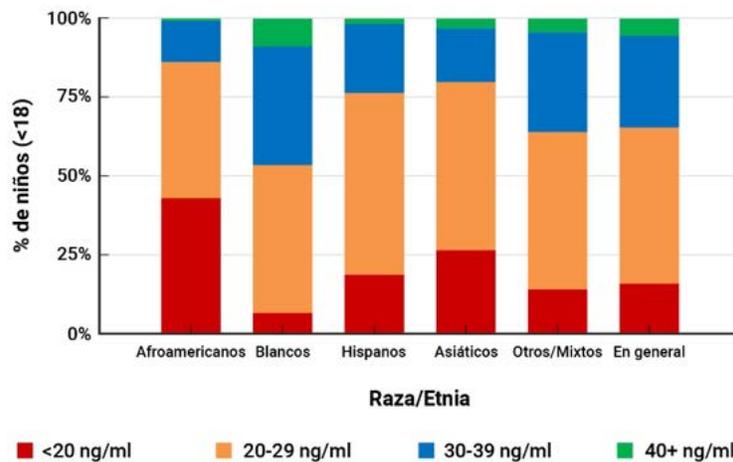
## Vitamina D por origen étnico/raza en personas mayores de 18 años en EE.UU.



Datos del 2013-2014  
 © 2020 GrassrootsHealth  
 CDC, NCHS, NHANES

**Figura 18**

## Vitamina D por origen étnico/raza en personas menores de 18 años en EE.UU.



Datos del 2013-2014  
 © 2020 GrassrootsHealth  
 CDC, NCHS, NHANES

**Figura 19**

## Personas mayores

Existen muchas razones que explican por qué las personas mayores tienen un mayor riesgo de desarrollar COVID-19, ya que, durante el envejecimiento, la función inmune o inmunosenescencia, sufre un declive gradual, que dificulta el reconocimiento, la señalización de alerta y la eliminación de patógenos. Otras características distintivas del envejecimiento incluyen procesos destructivos del sistema inmunológico, como inflamación e inflamomas, inestabilidad genómica, disfunción mitocondrial, alteraciones epigenéticas, desgaste de los telómeros y deterioro de la autofagia que son la consecuencia de los cambios irregulares de la capacidad inmunológica de reserva y adaptación.

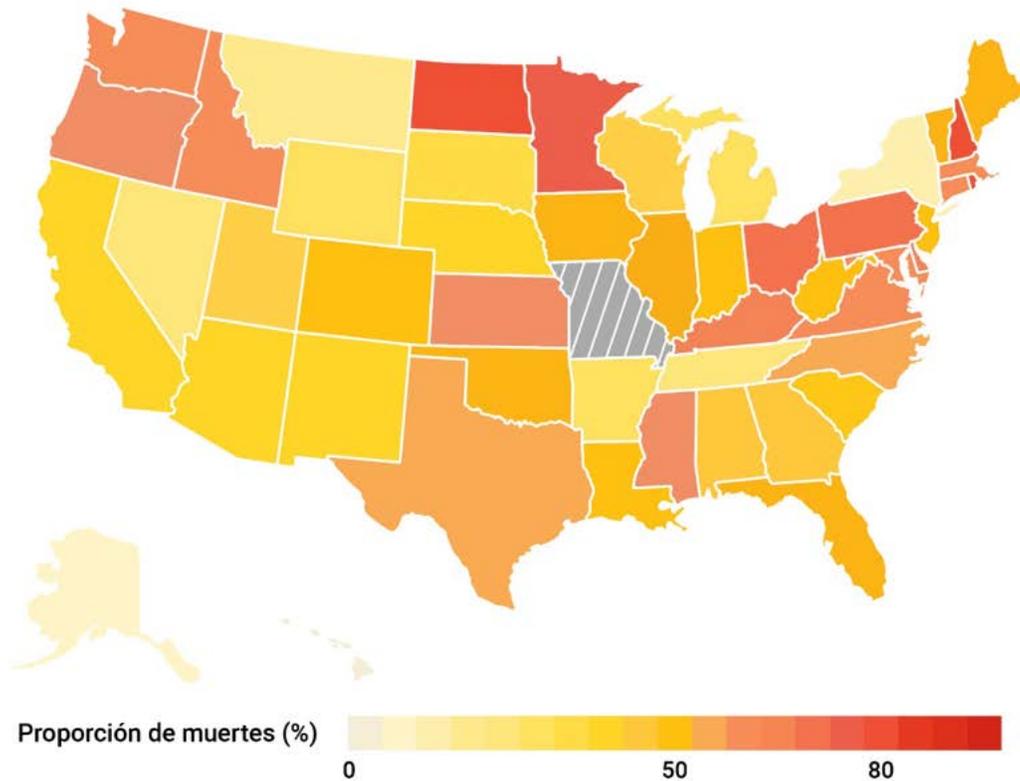
Con base en un análisis reciente de los informes de fatalidad de estado por estado, está claro que uno de los aspectos menos apreciados del COVID-19 es su efecto en las personas que viven en asilos y centros de asistencia. Esta población está en riesgo de padecer una deficiencia de vitamina D, ya que no salen mucho al exterior e incluso si pudieran, tienen una menor capacidad para crear vitamina D.

Gregg Girvan y Avik Roy, de la Foundation Research of Equal Opportunity, realizaron un estudio de estadística sobre los proveedores de atención médica y las personas mayores y enfermizas, que consiste en lo siguiente:

- Asilos y centros de enfermería especializada;
- Centros de asistencia, es decir, comunidades de cuidado residencial u hogares de cuidado;
- Centros de servicio diurno para adultos;
- Agencias de salud a domicilio; y
- Hospicios

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 afecta a las personas mayores de manera más severa que a las personas más jóvenes. Las personas que viven en asilos y en centros de asistencia parecen correr un riesgo mucho mayor de morir por COVID-19. Como se puede observar en la siguiente Figura de finales de julio de 2020, el 45 % de las muertes ocurrieron en asilos de ancianos y centros de asistencia.

## El 45 % de las muertes por COVID-19 en EE.UU. ocurren en asilos y centros asistencia



En los Estados Unidos, el 45 % de las muertes por COVID-19 ocurrió en asilos para adultos mayores y centros de vivienda asistida. Los asilos u hogares para adultos mayores son instalaciones para aquellas personas que necesitan recibir supervisión médica las 24 horas del día, durante toda la semana. Los centros de vivienda asistida son para quienes no necesitan supervisión médica todo el tiempo. Con base en los datos al 13 de julio de 2020, la proporción de muertes en asilos para adultos mayores y centros de vivienda asistida es más alta en los estados de Nuevo Hampshire, Dakota del Norte, Rhode Island y Minnesota. (Fuente: G. Girvan & A. Roy / FREOPP; Gráfico: A. Roy / FREOPP)

**Figura 20**

# FUENTES Y REFERENCIAS

- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 153-165.
- van schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 25:67 1 -80.
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(Apr (4)):1033–1044.
- Manios, Y.; et al A systematic review of vitamin D status in southern European countries. *Eur. J. Nutr.* 2018, 57, 2001–2036.
- Chakhtoura, M, et al Commentary: Myths and facts on vitamin D amidst the COVID-19 pandemic *Metabolism.* 2020 Aug; 109: 154276. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154276
- Hollis, B, Watner, C, et al *M Pediatrics.* 2015 Oct;136(4):625-34. doi: 10.1542/peds.2015-1669. aternal Versus Infant Vitamin D Supplementation During Lactation: A Randomized Controlled Trial  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586731/>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID19&term=vitamin+D&cntry=&state=&city=&dist=>
- Chinese Clinical Trials Registry. The relationship between vitamin D and novel coronavirus pneumonia (COVID-19), 2020. Available: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=51390>
- <https://www.foxnews.com/opinion/former-cdc-chief-tomfrieden-coronavirus-risk-may-be-reduced-with-vitamin-d>
- Brown, R. Preventing a covid-19 pandemic *BMJ* 2020; 368 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m810> (Published 28 February 2020 <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-46>
- McCartney DM , Byrne DG . Optimisation of vitamin D status for enhanced Immuno-protection against Covid-19. *Ir Med J* 2020;113:58.pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32268051>
- Garami AR . Preventing a covid-19 pandemic - is there a magic bullet to save COVID-19 patients? We can give it a try! *BMJ Comments.* *BMJ* 2020:368
- Schwalfenberg GK . Preventing a COVID-19 pandemic. rapid response. *BMJ* 2020;368
- Lanham-New, SA, et al Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease *BMJ Nutrition Prevention & Health* June 9, 2020 <http://dx.doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000089>
- Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science.* (1981) 211:590–3. 10.1126/science.6256855
- Whitfield GK, Dang HT, Schluter SF, Bernstein RM, Bunag T, Manzon LA, et al. . Cloning of a functional vitamin D receptor from the lamprey. (*Petromyzon marinus*), an ancient vertebrate lacking a calcified skeleton and teeth. *Endocrinology.* (2003) 144:2704–16. 10.1210/en.2002-221101
- Chibuzor, MT, et al Vitamin D, Calcium or a Combination of Vitamin D and Calcium for the Treatment of Nutritional Rickets in Children *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 17;4(4):CD012581.
- Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *Journal of inflammation research.* 2014; 7:69–87. papers://901912B7-6BAE-492F-AD36-9E54F72790B3/Paper/p4050. doi: 10.2147/JIR. S63898
- Panfili, FM, et al Possible Role of Vitamin D in Covid-19 Infection in Pediatric Population
- Carlberg, C Vitamin D Signaling in the Context of Innate Immunity: Focus on Human Monocytes *J Endocrinol Invest.* 2020 Jun 15;1-9. doi: 10.1007/s40618-020-01327-0. *Front Immunol.* 2019; 10: 2211. doi: 10.3389/fimmu.2019.02211
- Hayes, CE, et al Multiple Sclerosis: Lipids, Lymphocytes, and Vitamin D *Immunometabolism* May 7, 2020;2(3):e200019. doi: 10.20900/immunometab20200019.
- Bikle DD, Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications *Chemistry & Biology* Volume 21, Issue 3, 20 March 2014, Pages 319-329
- Sassi, F, et al Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator *Nutrients.* 2018 Nov; 10(11): 1656. doi: 10.3390/nu10111656
- Robb CT, Regan KH, Dorward DA, Rossi AG. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation. *Semin Immunopathol.* 2016;38:425–48.
- Vanherwegen, AS, et al Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity *Endocrinol Metab Clin North Am .* 2017 Dec;46(4):1061-1094. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.010
- Cecere TE, Todd SM, Leroith T. Regulatory T cells in arterivirus and coronavirus infections: do they protect against disease or enhance it? *Viruses.* 2012;4(5):833-846.
- Maloir Q, Ghysen K, von Frenckell C, Louis R, Guiot J. [Acute respiratory distress revealing antisynthetase syndrome]. *Rev Med Liege.* 2018;73(7-8):370-375

- Lang PO, et al Vitamin D Status and the Host Resistance to Infections: What It Is Currently (Not) Understood Clin Ther . 2017 May;39(5):930-945. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.04.004.
- Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020.
- Li, G.; Fan, Y.; Lai, Y.; Han, T.; Li, Z.; Zhou, P.; Pan, P.; Wang, W.; Hu, D.; Liu, X.; et al. Coronavirus infections and immune responses. J. Med. Virol. 2020, 92, 424–432
- McGonagle, D.; Sharif, K.; O’Regan, A.; Bridgewood, C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. Autoimmun. Rev. 2020.
- Xu, P.; Zhou, Q.; Xu, J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. Ann. Hematol. 2020, 1–4
- Mehta, P.; McAuley, D.F.; Brown, M.; Sanchez, E.; Tattersall, R.S.; Manson, J.J. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020, 395, 1033–1034.
- Zhang, W.; Zhao, Y.; Zhang, F.; Wang, Q.; Li, T.; Liu, Z.; Wang, J.; Qin, Y.; Zhang, X.; Yan, X.; et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The perspectives of clinical immunologists from China. Clin. Immunol. 2020
- Mehta, P.; McAuley, D.F.; Brown, M.; Sanchez, E.; Tattersall, R.S.; Manson, J.J. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020, 395, 1033–1034
- Gruber-Bzura..BM Vitamin D and Influenza—Prevention or Therapy? Int J Mol Sci. 2018 Aug 16;19(8):2419. doi: 10.3390/ijms19082419.
- Korf H, Wenes M, Stijlemans B, Takiishi T, Robert S, Miani M, Eizirik DL, Gysemans C, Mathieu C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity of macrophages through an IL-10-dependent mechanism. Immunobiology 2012;217:1292-1300.
- Quesada-Gomez, JM, et al Vitamin D Receptor stimulation to reduce Acute Respiratory Distress Syndrome J Steroid Biochem Mol Biol. 2020 Jun 11 : 1057 (ARDS) in patients with Coronavirus SARS-CoV-2 infections doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105719 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289092/>
- Meftahi, GH, et al. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflamm-aging” Inflamm Res. 2020 Jun 11 : 1–15. doi: 10.1007/s00011-020-01372-8 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289226/>
- Gibson, CC, et al Dietary Vitamin D and Its Metabolites Non- Genomically Stabilize the Endothelium PLoS One. 2015 Oct 15;10(10):e0140370. doi: 10.1371/journal.pone.0140370.
- Bruce D., Ooi J.H., Yu S., Cantorna M.T. Vitamin D and host resistance to infection? Putting the cart in front of the horse. Exp. Biol. Med. 2010;235:921–927. doi: 10.1258/ebm.2010.010061.
- Weir, ER, et al Does Vitamin D Deficiency Increase the Severity of COVID-19? Clin Med (Lond). 2020 Jun 5;clinmed.2020-0301. doi: 10.7861/clinmed.2020-0301. <https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/early/2020/06/04/clinmed.2020-0301>
- Sharifi, A.; Vahedi, H.; Nedjat, S.; Rafiei, H.; Hosseinzadeh-Attar, M.J. Effect of single-dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: A randomized placebo-controlled trial. APMIS 2019, 127, 681–687
- Greiller, CL, et al Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D Nutrients, 7 (2015), pp. 4240-4270, 10.3390/nu7064240
- Khare D, Godbole NM, Pawar SD et al. Calcitriol [1, 25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>] pre - and post -treatment suppresses inflammatory response to influenza A (H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells. Eur J Nutr 2013; 52:1405 -15.
- Marik, PE, et al Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? Medicine in Drug Discovery Volume 6, June 2020, 100041 <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100041>
- Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020.
- Lemire, J.M.; Adams, J.S.; Kermani-Arab, V.; Bakke, A.C.; Sakai, R.; Jordan, S.C. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. J. Immunol. 1985, 134, 3032–3035
- Sharifi, A.; Vahedi, H.; Nedjat, S.; Rafiei, H.; Hosseinzadeh-Attar, M.J. Effect of single-dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: A randomized placebo-controlled trial. APMIS 2019, 127, 681–687.
- Jeffery, L.E.; Burke, F.; Mura, M.; Zheng, Y.; Qureshi, O.S.; Hewison, M.; Walker, L.S.; Lammas, D.A.; Raza, K.; Sansom, D.M. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. J. Immunol. 2009, 183, 5458–5467.
- Gombart, A.F.; Pierre, A.; Maggini, S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. Nutrients 2020, 12, 236.
- Hoe E, et al Anti-inflammatory effects of vitamin D on human immune cells in the context of bacterial infection. Nutrients. 2016;8(12):806.
- Verway M, Bouttier M, Wang TT, et al. Vitamin D induces interleukin-1 $\beta$  expression: paracrine macrophage epithelial signaling controls M. tuberculosis infection. PLoS Pathog. 2013;9:e1003407. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1003407>
- Loeb, M, et al Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: a randomized controlled trial Influenza Other Respir. Viruses, 13 (2019), pp. 176-183, 10.1111/irv.12615

- Beard, JA. Vitamin D and the anti-viral state J. Clin. Virol., 50 (2011), pp. 194-200, 10.1016/j.jcv.2010.12.006
- Daneshkhan, A, et al The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients Posted May 18, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20058578v4>
- Joshi S, et al S. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. Mol Cell Biol. 2011;31(17):3653–69.
- Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D and lung disease. Thorax. 2012;67:1018–20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202139
- Shin DM, Jo EK. Antimicrobial peptides in innate immunity against mycobacteria. Immune Netw 2011;11:245-252.
- Dimitrov V, White JH. Species-specific regulation of innate immunity by vitamin D signaling. J Steroid Biochem Mol Biol 2016;164:246-253.
- Brighenti S, et al Vitamin D and Tuberculosis: Where Next? J Intern Med. 2018 May 27. doi: 10.1111/joim.12777.
- Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. J Clin Virol. 2011; 50: 194-200.
- Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C., Holick M.F., Grant W.B., Madronich S., Garland C.F., Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol. Infect. 2006;134:1129–1140. doi: 10.1017/S0950268806007175.
- Kara, M., et al. “Scientific Strabismus” or Two Related Pandemics: COVID-19 & Vitamin D Deficiency. Br J Nutr. 2020 May 12;1-20. doi: 10.1017/S0007114520001749.
- Durr, UHN, et al LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes Volume 1758, Issue 9, September 2006, Pages 1408-1425
- Leikina E, Delanoe-Ayari H, Melikov K, Cho MS, Chen A, Waring AJ, et al. Carbohydrate-binding molecules inhibit viral fusion and entry by crosslinking membrane glycoproteins. Nat Immunol. 2005; 6(10):995–1001. [PubMed: 16155572]
- Beard JD, et al Vitamin D and the anti-viral state J Clin Virol. 2011 March ; 50(3): 194–200. doi:10.1016/j.jcv.2010.12.006.
- Bals R, Wilson JM. Cathelicidins—a family of multifunctional antimicrobial peptides. Cell Mol Life Sci. 2003; 60:711–20. [PubMed: 12785718]
- Sundaram M.E., Coleman L.A. Vitamin D and influenza. Adv. Nutr. 2012;3:517–525. doi: 10.3945/an.112.002162.
- Meltzer, DO, et al Association of Vitamin D Deficiency and Treatment with COVID-19 Incidence medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.08.20095893> posted May 13, 2020.
- Alipio, M Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19) Last posted May 7, 2020 [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3571484](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3571484)
- Raharusun P, et al. Pattern of Covid-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian study. 30. April 2020, SSRN. Preprint [https://borsche.de/res/Patterns\\_of\\_COVID\\_19\\_Mortality\\_and\\_Vitamin\\_D\\_An\\_Indonesian\\_Study.pdf](https://borsche.de/res/Patterns_of_COVID_19_Mortality_and_Vitamin_D_An_Indonesian_Study.pdf)
- D’Avolio A, et al 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2 Nutrients May 9, 2020; 12(5): 1359 <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1359/htm>
- Grant WB, Boucher BJ. (2020) Vitamin D deficiency due to skin pigmentation and diet may explain much of the higher rates of COVID-19 among BAME in England. BMJ comments, June 6, 2020. <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1548/rr-22>
- Lau, F., Majumder, R., Torabi, R., Saeg, F., Hoffman, R., Cirillo, J. & Greiffenstein, P. (April 28, 2020). ‘Vitamin D Insufficiency is Prevalent in Severe COVID-19’, MedRxiv. DOI: 10.1101/2020.04.24.20075838 Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.24.20075838v1>
- Merzon, E, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D3 level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study July 3, 2020 medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20144329> <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20144329v1>
- LLie, PC, et al The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality Aging Clin Exp Res. 2020 May 6 : 1–4. doi: 10.1007/s40520-020-01570-8 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202265/>
- Laird, E, et al Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19 Ir Med J. 2020 May 7;113(5):81.
- Pugach, IZ, Pugach S. Strong Correlation Between Prevalence of Severe Vitamin D Deficiency and Population Mortality Rate from COVID-19 in Europe July 1, 2020 MedRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20138644> Grant WB, et al. Evidence That Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths Nutrients . 2020 Apr 2;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
- Gombart, A.F.; Pierre, A.; Maggini, S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. Nutrients 2020, 12, 236.
- Rondanelli, M.; Miccono, A.; Lamburghini, S.; Avanzato, I.; Riva, A.; Allegrini, P.; Faliva, M.A.; Peroni, G.;
- Nichetti, M.; Perna, S. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity)
- Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2018, 2018, 5813095.
- Gruber-Bzura, B.M. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 2419.
- Lang, P.O.; Aspinall, R. Vitamin D Status and the Host Resistance to Infections: What It Is Currently (Not) Understood. Clin. Ther. 2017, 39, 930–945
- Coussens, A.K. The role of UV radiation and vitamin D in the seasonality and outcomes of infectious disease.

- Photochem. Photobiol. Sci. 2017, 16, 314–338
- Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169: 384-390
- Jolliffe, DA, et al Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 136 (2013), pp. 321-329, 10.1016/j.jsbmb.2012.11.017
- Martineau, AR Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis *Health Technol. Assess.*, 23 (2019), pp. 1-44, 10.1136/bmj.i6583
- Goodall, E.C., et al Vitamin D3 and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial *BMC Infect. Dis.*, 14 (2014), p. 273, 10.1186/1471-2334-14-273
- Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, Ylikomi T. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 714-717.
- Cannell JJ, Vieth R, Willett W, Zaslouff M, Hathcock JN, White JH, Tanumihardjo SA, Larson-Meyer DE, Bischoff-Ferrari HA, Lamberg-Allardt CJ, Lappe JM, Norman AW, Zittermann A, Whiting SJ, Grant WB, Hollis BW, Giovannucci E. Cod liver oil, vitamin A toxicity, frequent respiratory infections, and the vitamin D deficiency epidemic. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117: 864-870.
- Belančić A, et al Potential pathophysiological mechanisms leading to increased COVID-19 susceptibility and severity in obesity *Obes Med.* 2020 Sep; 19: 100259. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100259
- Parlek, E, et al The Effect of Inflammatory Cytokines and the Level of Vitamin D on Prognosis in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:18302-10.
- Giménez, VMM, et al Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment *Life Sci.* 2020 Aug 1; 254: 117808.
- Bombardini T, Picano E. Angiotensin converting enzyme 2 as the molecular bridge between epidemiologic and clinical features of COVID-19. *Can J Cardiol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.03.026>
- Ebadi M, et al. Perspective: Improving Vitamin D Status in the Management of COVID-19 *Eur J Clin Nutr.* 2020 May 12;1-4. doi: 10.1038/s41430-020-0661-0.
- Li YC, et al Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin–angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89:387–392. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.004
- Rolf JD. Clinical characteristics of covid-19 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1860
- Covid-19 infection and renin angiotensin system blockers [Internet]. American College of Cardiology. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2020/04/07/12/25/coronavirus-disease-2019-infection-and-ras> . April 23, 2020
- Speeckaert MM, et al Association Between Low Vitamin D and COVID-19: Don't Forget the Vitamin D Binding Protein *Aging Clin Exp Res.* 2020 May 28. doi: 10.1007/s40520-020-01607- <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40520-020-01607-y.pdf>
- Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep.* 2017;16:7432-7438.
- Aygun, H. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2020 May 25 : 1–4. doi: 10.1007/s00210-020-01911-4 [Epub ahead of print]
- Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM (2020) Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angio-tensin system—a call for epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis* ciaa329. 10.1093/cid/ciaa329
- Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C., Holick M.F., Grant W.B., Madronich S., Garland C.F., Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect.* 2006;134:1129–1140. doi: 10.1017/S0950268806007175
- Grant WB, Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet -B radiation and vitamin D in reducing case fatality rates from the 1918 -1919 influenza pandemic in the United States. *Dermato -Endocrinology* 2009; 1:215 -19.
- Hope-Simpson R. The role of season in the epidemiology of influenza. *Epidemiol. Infect.* 1981;86:35–47.
- Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25 -hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169:384 90.
- Berry DJ, Hesketh K, Power C et al. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr* 2011; 106:1433 -40.
- Shaman J., Jeon C.Y., Giovannucci E., Lipsitch M. Shortcomings of vitamin D-based model simulations of seasonal influenza. *PLoS ONE.* 2011;6:e20743. doi: 10.1371/journal.pone.0020743.
- Dancer RC, Parekh D, Lax S et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 2015; 70:617-24.
- Parekh D, Thickett DR, Turner AM. Vitamin D deficiency and acute lung injury. *Inflammation & Allergy Drug Targets* 2013; 12:253-61
- Rhodes JM, Subramanian S, Laird E et al. Editorial: low population mortality from COVID -19 in countries south of 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 May 13. doi: 10.1111/apt.15820.

- Daneshkhah A, Eshein A, Subramanian H. The role of vitamin D in suppressing cytokine storm of COVID-19 patients and associated mortality. medRxiv 2020.
- Moozhipurath, RK, et al Evidence of Protective Role of Ultraviolet-B (UVB) Radiation in Reducing COVID-19 Deaths medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20093419>. posted May 12, 2020.
- Grant WB, et al. Advanced age seems to be the most important determinant of COVID-19 case and death rates in Europe not yet published but submitted to BMJ June 11, 2020
- Meftahi, G, et al The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflamm-aging” *Inflamm Res* . 2020 Jun 11;1-15. doi: 10.1007/s00011-020-01372-8.
- Moozhipurath, RK. Kraft, L Does Lockdown Decrease the Protective Role of ultraviolet-B (UVB) Radiation in Reducing COVID-19 Deaths? July 2, 2020 MedRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20143586>  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.30.20143586v1>
- Davies, G Evidence Supports a Causal Model for Vitamin D in COVID-19 Outcomes medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20087965>. posted May 6, 2020.
- Heiskanen V. et al. Sunlight and Health: Shifting the Focus From Vitamin D3 to Photobiomodulation by Red and Near-Infrared Light *Ageing Res Rev* 2020 May 25;101089. doi: 10.1016/j.arr.2020.101089.
- CNN May 27, 2020 Vitamin D's effect on Covid-19 maybe be exaggerated. Here's what we know <https://www.cnn.com/2020/05/26/health/vitamin-d-coronavirus-wellness/index.html>
- New York Times June 4, 2020 Authors Retract Influential Lancet Article That Found Hydroxychloroquine Risks <https://www.nytimes.com/reuters/2020/06/04/world/europe/04reuters-health-coronavirus-hydroxychloroquine-lancet.html?searchResultPosition=1>
- National Institute for Health and Care Excellence. Vitamin D for COVID-19 Evidence Review. June 2020
- <https://www.nice.org.uk/advice/es28/evidence/evidence-review-pdf-8777674477>
- O'Connor, A Exploring the Links Between Coronavirus and Vitamin D June 16, 2020 <https://www.nytimes.com/2020/06/10/well/live/coronavirus-vitamin-d-immunity.html?smid=em-share>
- Lee, H. Vitamin D deficiency unlikely to fully explain COVID-19's effect on people of color: Study *ABC News* June 20, 2020 <https://abcnews.go.com/Health/vitamin-deficiency-fully-explain-covid-19s-effect-people/story?id=71341356>
- Mitchell, F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jul;8(7):570. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30183-2.
- Buttriss, J. & Lanham-New, S. (May 18, 2020). 'Is a vitamin D fortification strategy needed?', *Nutrition Bulletin*, p. 1-8. DOI: 10.1111/nbu.12430
- Torjesen, I, Covid-19: Public health agencies review whether vitamin D supplements could reduce risk : *BMJ* 2020;369:m2475 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2475> (Published 19 June 2020)
- Boyd, C. Dishing out vitamin D supplements may be a 'cheap and safe' way to fight Covid-19 pandemic, researchers say as evidence mounts to show 'sunshine' nutrient deficiency is major risk factor *Daily Mail* June 18, 2020 <https://www.dailymail.co.uk/news/article-8339351/Vitamin-D-deficiency-risk-factor-severe-COVID-19-men-study-finds.html>
- Cooney, C. Terrifying graph shows how Covid-19 patients with low vitamin D levels 'almost certainly die if they end up in hospital' *The Sun* June 18, 2020 <https://www.thesun.co.uk/news/11891485/health-chiefs-review-vitamin-d-coronavirus-save-lives/>
- Busby, M UK public health bodies reviewing vitamin D's effects on coronavirus *The Guardian* June 17, 2020 [https://amp.theguardian.com/world/2020/jun/17/uk-ministers-order-urgent-vitamin-d-coronavirus-review?\\_twitter\\_impression=true](https://amp.theguardian.com/world/2020/jun/17/uk-ministers-order-urgent-vitamin-d-coronavirus-review?_twitter_impression=true)
- Busby, M UK public health bodies reviewing vitamin D's effects on coronavirus *The Guardian* June 17, 2020 [https://amp.theguardian.com/world/2020/jun/17/uk-ministers-order-urgent-vitamin-d-coronavirus-review?\\_twitter\\_impression=true](https://amp.theguardian.com/world/2020/jun/17/uk-ministers-order-urgent-vitamin-d-coronavirus-review?_twitter_impression=true)
- Howarth, M. Coronavirus: Push to prescribe vitamin D to people at highest risk from Covid in bid to curb 'second wave' of virus *The Herald* June 17, 2020 <https://www.heraldscotland.com/news/18521442.coronavirus-push-prescribe-vitamin-d-people-highest-risk-covid-bid-curb-second-wave-virus/>
- Ross, A.C.; Manson, J.E.; Abrams, S.A.; Aloia, J.F.; Brannon, P.M.; Clinton, S.K.; Durazo-Arvizu, R.A.;
- Gallagher, J.C.; Gallo, R.L.; Jones, G.; et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, 53–58.
- Grant, W.B.; Karras, S.N.; Bischof-Ferrari, H.A.; Annweiler, C.; Boucher, B.J.; Juzeniene, A.; Garland, C.F.;
- Holick, M.F. Do studies reporting 'U'-shaped serum 25-hydroxyvitamin D-health outcome relationships reflect adverse effects? *Derm. Endocrinol.* 2016, 8, e1187349.
- Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E.J Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story.
- *Bone Miner Res.* 2007 Dec;22 Suppl 2:V28-33
- McCullough, P.J.; Lehrer, D.S.; Amend, J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019, 189, 228–239.

- Fassio, A, et al Pharmacokinetics of Oral Cholecalciferol in Healthy Subjects with Vitamin D Deficiency: A Randomized Open-Label Study *Nutrients* 2020, 12(6), 1553; <https://doi.org/10.3390/nu12061553>
- Kimball SM, Mirhosseini N, Holick MF. Evaluation of vitamin D3 intakes up to 15,000 international units/day and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations up to 300 nmol/L on calcium metabolism in a community setting. *Dermatoendocrinol.* 2017;9:e1300213. doi: 10.1080/19381980.2017.1300213
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(1):6-18
- Billington EO, et al Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial *J Clin Endocrinol Metab* 2020 Apr 1;105(4):dgz212. doi: 10.1210/clinem/dgz212.
- Malihi Z., Lawes C.M.M., Wu Z., Huang Y., Waayer D., Toop L., Khaw K.T., Camargo C.A., Scragg R. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: Results from a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;109:1578–1587. doi: 10.1093/ajcn/nqy378.
- Martineau AR, Jolliffe D.A., Hooper R.L. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356(Feb):i6583.
- Zemb P, et al. Vitamin D deficiency and COVID-19 pandemic *J Glob Antimicrob Resist.* 2020 May 29 doi: 10.1016/j.jgar.2020.05.006
- Zabetakism I, et al, COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation *Nutrients.* 2020 May 19;12(5):E1466. doi: 10.3390/nu12051466.
- Infante M, Ricordi C, Baidal DA, Alejandro R, Lanzoni G, Sears B, Caprio M, Fabbri A. VITAL study: an incomplete picture? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 3142-3147
- Grant WB, Boucher BJ, Bhattoa HP, Lahore H. Why vitamin D clinical trials should be based on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 177: 266-269.
- Grant WB, Boucher BJ. Randomized controlled trials of vitamin D and cancer incidence: A modeling study. *PLoS One.* 2017 May 1;12(5):e0176448. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176448>
- Lang P.O., Samaras D. Aging adults and seasonal influenza: Does the vitamin D status (H)arm the body? *J. Aging Res.* 2011;2012 doi: 10.1155/2012/806198.
- 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: e11088.
- Yamschikov A.V., Desai N.S., Blumberg H.M., Ziegler T.R., Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract.* 2009;15(5):438–449.
- Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583.
- Wagner CL, Hollis BW. The implications of vitamin D status during pregnancy on mother and her developing child. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 500.
- Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2341-2357.
- Fan, X, et al Vitamin D Status and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality in a Large Cohort: Results From the UK Biobank actions *J Clin Endocrinol Metab* . 2020 Jul 4;dgaa432. doi: 10.1210/clinem/dgaa432
- MacLaughlin J., Holick M.F. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J. Clin. Invest.* 1985;76:1536–1538. doi: 10.1172/JCI112134.
- Engelsen O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. *Nutrients.* 2010 May;2(5):482-95. doi: 10.3390/nu2050482
- Mazahery H, von Hurst PR. Factors Affecting 25-Hydroxyvitamin D concentration in response to Vitamin D supplementation. *Nutrients* 2015; 7: 5111-5142.
- McLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce Vitamin D3. *J Clin Invest* 1985; 76:1536 -38.
- Rhodes, J, et al COVID-19 mortality increases with northerly latitude after adjustment for age suggesting a link with ultraviolet and vitamin D *BMJ Nutrition Prevention Health* June 3, 2020 <http://dx.doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000110>
- Orces CH. Vitamin D status among older adults residing in Littoral and Andes Mountains in Ecuador. *The Scientific World Journal* 2015; 2015:545297
- Vasarhelyi B., Satori A., Olajos F., Szabo A., Beko G. Low vitamin D levels among patients at Semmelweis University: Retrospective analysis during a one-year period. *Orv. Hetil.* 2011;152:1272–1277. doi: 10.1556/OH.2011.29187
- Novel C.P.E.R.E. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41:145–151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- Grober U., Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol.* 2012;4:158–166. doi: 10.4161/derm.20731.
- Uwitonze, A.M.; Razzaque, M.S. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J. Am. Osteopath Assoc.* 2018, 118, 181–189.
- Caspi R, Altman T, Dreher K, et al. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(database issue):D742-D753. doi:10.1093/nar/gkx935

- Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev.* 2003;24(2):47-66.
- Noronha JL, Matuschak GM. Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Med.* 2002;28(6):667-679. doi: 10.1007/s00134-002-1281-y
- Ozsoylu S, Hanioglu N. Serum magnesium levels in children with vitamin D deficiency rickets. *Turk J Pediatr.* 1977;19(3-4):89-96
- Anast CS. Magnesium studies in relation to vitamin D-resistant rickets. *Pediatrics.* 1967;40(3):425-435
- Deng X, Song Y, Manson JE, et al. Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. *BMC Med.* 2013;11:187. doi: 10.1186/1741-7015-11-187
- GrassrootsHealth Is Supplemental Magnesium Important for Vitamin D Levels?  
<https://www.grassrootshealth.net/blog/supplemental-magnesium-important-vitamin-d-levels/>
- Pointillart A, Colin, DC. Effects of Dietary Vitamin D on Magnesium Absorption and Bone Mineral Contents in Pigs on Normal Magnesium Intakes *Magnesium Research* March 1995; 8(1): 19-26 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7669504/>
- Reddy P, Edwards LR, Magnesium Supplementation in Vitamin D Deficiency *American Journal of Therapeutics* Jan/Feb 2019; 26(1): e124-e132 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28471760/>
- Heaney, R.P.; Davies, K.M.; Chen, T.C.; Holick, M.F.; Barger-Lux, M.J. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003, 77, 204–210.
- Kearns, M.D.; Binongo, J.N.; Watson, D.; Alvarez, J.A.; Lodin, D.; Ziegler, T.R.; Tangpricha, V. The effect of a single, large bolus of vitamin D in healthy adults over the winter and following year: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015, 69, 193–197
- Grant, W.B.; Lahore, H.; McDonnell, S.L.; Baggerly, C.A.; French, C.B.; Aliano, J.L.; Bhattoa, H.P. Vitamin D Supplementation Could Prevent and Treat Influenza, Coronavirus, and Pneumonia Infections. Available online: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.200235/v202001> (
- Grant WB, et al Reply: “Vitamin D Supplementation in Influenza and COVID-19 Infections. Comment on: Evidence That Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths *Nutrients* 2020, 12(4), 988” June 1, 2020 *Nutrients* 2020, 12(6), 1620; <https://doi.org/10.3390/nu12061620>
- Iddir M, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis 27 May 2020 *Nutrients* 2020, 12(6), 1562; <https://doi.org/10.3390/nu12061562>
- Rusciano, D, et al The Fight against COVID-19: The Role of Drugs and Food Supplements *J Pharmacol Pharm Res*, Volume 3(1): 1–15, May 11 2020 [https://www.researchgate.net/publication/342078160\\_The\\_fight\\_against\\_COVID-19\\_the\\_role\\_of\\_drugs\\_and\\_food\\_supplements](https://www.researchgate.net/publication/342078160_The_fight_against_COVID-19_the_role_of_drugs_and_food_supplements)
- McDonnell SL, Baggerly KA, Baggerly CA, Aliano JL, French CB, Baggerly LL, Ebeling MD, Rittenberg CS, Goodier CG, Mateus Niño JF, Wineland RJ, Newman RB, Hollis BW, Wagner CL. Maternal 25(OH)D concentrations  $\geq 40$  ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center. *PLoS One.* 2017 Jul 24;12(7):e0180483.
- APM Research Lab The Color of Coronavirus: COVID-19 Deaths by Race and Ethnicity in the US. June 7. 2020 <https://www.apmresearchlab.org/covid/deaths-by-race>
- Mueller, AL, et al. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY).* 2020 May 31; 12(10): 9959–9981. doi: 10.18632/aging.103344 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7288963/>
- Salimi, S, et al COVID-19 and Crosstalk With the Hallmarks of Aging *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Jun 16; doi: 10.1093/gerona/glaa149.
- MacLaughlin, J Holick. MF Aging Decreases the Capacity of Human Skin to Produce Vitamin D3 *J Clin Invest.* 1985 Oct;76(4):1536-8. doi: 10.1172/JCI112134. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC424123/>
- Givan, G, Roy, A, Nursing Homes & Assisted Living Facilities Account for 42% of COVID-19 Deaths last updated June 2, 2020 <https://freopp.org/the-covid-19-nursing-home-crisis-by-the-numbers-3a47433c3f70>