

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

“La Vitamina D y su relación con el COVID-19”

Tesista: Josefina Ermácora

Título a obtener: Licenciada en Nutrición

Licenciatura en Nutrición

Agosto 2021

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia agradezco al Programa *Fondo Perpetuo para la Educación* de La Iglesia de Jesucristo de los Santos de los Últimos Días, por haberme brindado la oportunidad de formarme como profesional, solventando mis estudios. Agradezco a la Universidad Abierta Interamericana por permitirme participar de su programa académico, en dónde tuve el privilegio de conocer docentes y compañeros maravillosos, quienes me han guiado y apoyado con amor y paciencia en este arduo camino. Mi agradecimiento también se extiende a mi familia. Sus constantes palabras de ánimo y su disposición en acompañarme, me han proporcionado el valor y la motivación suficiente para continuar con mis estudios sin importar los desafíos y contratiempos que éstos presentaron. Agradezco a mi Padre, quién continúa dedicando parte de su vida al estudio con entusiasmo y anhelo de aprender. Su ejemplo me ha enseñado que - *invertir en conocimiento, produce siempre los mejores beneficios* - (Benjamín Franklin) Para concluir, expreso mi agradecimiento a DIOS. He aprendido que toda verdad sin importar su procedencia nos acerca a Él y nos permite entender más plenamente Su amor**.**

RESUMEN

El coronavirus de tipo 2, Sars-Cov-2, produce la enfermedad del Covid-19, manifestando síndrome respiratorio agudo severo. Este coronavirus ha puesto al sistema inmunológico humano en jaque, ya que al momento de su descubrimiento no existían vacunas o tratamiento 100% eficaces. Mientras que a nivel mundial se ha comenzado la mayor campaña de vacunación de la historia, gracias al esfuerzo sin precedente de laboratorios y científicos del todo el mundo, la pandemia del Covid-19, está lejos de desaparecer. El mundo científico sigue buscando las formas de mitigar esta pandemia y todos sus efectos presentes y futuros, siendo la preocupación principal, los casos severos y así evitar la mortalidad. La evidencia actual muestra que la vitamina D, tiene una correlación directa con las acciones que realiza el sistema inmune humano. Investigaciones recientes tratan de determinar cuál es el grado de vinculación entre la vitamina D y el Covid-19.

PALABRAS CLAVES: Vitamina D, Calciferol, 1α, 25-(OH) 2D3, Sistema Inmune, Sars-Cov-2, Covid-19.

INDICE

Introducción 1
Capítulo 1 3
1.- Vitaminas 3
1.2.- Concepto 3
1.3.- Clasificación y función 4
1.3.1.- Vitaminas hidrosolubles 7
1.3.2.- Vitaminas liposolubles 7
1.4.- Beneficios 7
1.4.1.- Liberan proteínas 7
1.4.2.- Como antioxidantes 8
1.4.3.- Previene hemorragias graves 8
1.4.4.- Mejoran el desarrollo del cuerpo 8
1.4.5.- Promueven la salud ósea 8
1.4.6.- Potencian el sistema inmunológico 9
1.5.- Vitamina D 13
1.5.1.- Consideraciones preliminares 13
1.5.2.- Estructura 13
1.5.3.- Metabolismo 14
1.5.4.- Funciones 16
1.5.5.- Funciones específicas 16
1.5.6.- Metabolismo óseo 17
1.5.7.- Proliferación y diferenciación celular 17
1.5.8.- Piel 18
1.5.9.- Sistema inmune 19
1.5.10.- Neoplasias 21
1.5.11.- Sistema neuromuscular 21
1.5.12.- Secreción de insulina 22
1.5.13.- Sistema cardiovascular 23
1.5.14.- Cerebro 23
1.5.15.- Obesidad 23
1.6.- Deficiencia/Insuficiencia de vitamina D 25

1.7.- Niveles séricos de vitamina D.....26
1.8.- Recomendaciones 28
1.9.- Toxicidad 29
1.10.- Fuentes 30
1.10.1.- Luz solar.....30
1.10.2.- Fuente alimentaria.....31
1.10.3.- Fortificación alimentaria 32
1.11.- Ingesta alimentaria de vitamina D en Latinoamérica 33
Capítulo 2 34
2.-Virus 34
2.1.- ¿Qué es un virus?.....34
2.1.1.- Propiedades de la vida presentes en los virus 35
2.1.2.- Ácido nucleico.....36
2.1.3.- Estructura y morfología.....37
En general se encuentran cuatro tipos de morfologías víricas.....38
2.1.4.- Genoma 41
2.1.5.- Ciclo replicativo de los virus.....42
2.1.6.- Efectos en la célula huésped.....44
2.1.7.- Virus y enfermedades humanas.....45
2.1.8.- Respuesta inmune del huésped.....46
2.1.9.- Epidemiología 47
2.2.- Sars-Cov-2 48
2.2.1.- Historia.....48
2.2.2.-Virología 49
2.2.3.-Filogenia.....50
2.2.4.-Identidad genética 50
2.2.5.-Supercontagiadores y efecto fundador 51
2.2.6.- Estructura 52
2.2.7.- Fuente del virus.....53
2.2.8.- Mecanismo de transmisión.....54
2.2.9.- Patogenia en el ser humano.....55
2.2.10.- Período de incubación.....56
2.2.11.- Clínica 56
2.2.12.- Medidas preventivas.....58

2.2.13.- Vacunas y antivirales 59
Capítulo 3 60
3.- Relación del Covid 19 y la Vitamina D 60
3.1.- Rol de la vitamina D en el COVID-19 62
3.2.- Vitamina D en la época del COVID-19 64
3.3.- La alimentación en tiempos de COVID-19 65
3.4.- Recomendaciones nutricionales para pacientes hospitalizados 69
3.5.- Necesidad de un régimen dietético en tiempos de COVID-19 71
Conclusión 75
Bibliografía 77

Introducción

A partir del momento cero, en diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei en China, un brote epidémico de neumonía de causa desconocida sorprendió abruptamente. El mundo dejó de ser lo que era para convertirse en una guerra desigual contra un enemigo invisible, nada volvería a ser como antes. De unos pocos casos de neumonías agudas a fines de diciembre del 2019, el brote comenzó a dimensionarse más allá de las fronteras, convirtiéndose una pandemia mundial.

Aun cuando los chinos, el 7 de enero del 2020, ya habían aislado y secuenciado el virus, y el 11 de febrero la OMS nombra a la enfermedad que genera el virus 2019-nCov como COVID-19; no sería hasta mediados del 2020 que los laboratorios y científicos del mundo comenzaban a estudiar este coronavirus, qué, debe su nombre a su forma particular, por lo picos que sobresalen de sus membranas, los cuales se asemejan a la corona del sol.

El virus Sars-CoV-2, de tipo 2 es el causante del síndrome respiratorio agudo severo.

El 11 de marzo El director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesu, anunciaba el COVID-19, como una Pandemia Mundial.

Tanto los contagios y su proporcionalidad en la mortalidad, aceleraron no solo la elaboración de una o varias vacunas, que hasta el momento eran inexistentes, sino que se comenzaron a realizar una multitud de estudios e investigaciones contra reloj para poder encontrar el mejor tratamiento y mitigar de esta manera la escala exponencial del virus, permitiendo ajustar las políticas de acciones sanitarias públicas y privadas a fin de no resentir o saturar los sistemas nacionales y regionales de salud.

Ya se contaba con evidencia de que la vitamina D está involucrada en las respuestas de las células inmunes a algunos patógenos respiratorios virales y bacterianos. La presencia de niveles de vitamina D parece aumentar los genes involucrados en las respuestas de las células inmunes que están expuestas a Streptococcus pneumoniae. Las células epiteliales respiratorias pueden convertir la vitamina D en su forma activa, y que los metabolitos de la vitamina D aumentan las citoquinas involucradas en la inmunidad en respuesta al virus

respiratorio. Sin embargo, los metabolitos de la vitamina D no parecen prevenir la replicación viral en cultivos celulares. [1]

Cabe mencionar que los bajos niveles de vitamina D ya se han relacionado con otras enfermedades virales, como la influenza, el VIH y la hepatitis C, por lo que esta asociación se centra en múltiples estudios en el campo científico. No obstante, aún se trata de comprender el papel de la vitamina D en el sistema inmunológico.

Esta monografía trata de confrontar la bibliografía disponible, y responder al exponer dicha bibliografía, si altos niveles de vitamina D protegen o previenen la infección, y si su déficit facilita la misma. También propone abrir el debate de las líneas de investigación actualmente en curso. Para lograr el cometido se estima pertinente describir por lo menos dos actores fundamentales que deben ser descritos de forma precisa, para que el lector pueda asimilar el lenguaje específico de acciones, funciones y vinculaciones.

En el capítulo 1, se introduce a las vitaminas y en particular se describe la Vitamina D. En el capítulo 2, se introduce a los virus y en particular al Sars-Cov-2 y la enfermedad que produce, el Covid-19. El capítulo 3 expone las líneas de investigación sobre la relación de la vitamina D y el Covid-19.

[1] Joseph Lee, Oliver van Hecke, Nia Roberts. Vitamin D: A rapid review of the evidence for treatment or prevention in COVID-19. On behalf of the Oxford COVID-19 Evidence Service Team Centre for Evidence-Based Medicine, Nuffield Department of Primary Care Health SciencesUniversity of Oxford. 2020.

Capítulo 1

1.- Vitaminas

1.2.- Concepto

Las vitaminas, (según la definición que se encuentra en el diccionario de La Real Academia Española, del inglés *vitamine*, actualmente *vitamin*, y este del latín *vita*" vida" y el sufijo *amina*, término acuñado por el bioquímico Casimir Funk [2] en 1912) son nutrientes catalizadores, de forma directa e indirecta, que en conjunto de otros elementos nutricionales actúan en los procesos fisiológicos. Al ingerirlos de forma equilibrada y en dosis efectivas, estos compuestos heterogéneos, indispensables para la vida, promueven el correcto funcionamiento de estos procesos.

Considerando que la mayoría de estos compuestos no son sintetizados por el organismo, se obtienen por vías externas a través de una dieta equilibrada de alimentos naturales que contienen estos componentes.

Cabe destacar como reseña lo mencionado por Martin, Del Portal y Del Portal: [3]

> *"Las vitaminas, actúan como coenzimas y precursores de éstos, que regulan la mayoría de los procesos metabólicos del organismo. A diferencia de los macronutrientes –glúcidos, grasas y proteínas-, las vitaminas no proporcionan energía, ni se las puede considerar como elementos constructivos. Las vitaminas son necesarias para nuestro crecimiento, vitalidad y bienestar. En términos generales, para indicar que una sustancia es una vitamina implica el que le sea necesario al organismo para su normal funcionamiento y una buena salud. Las vitaminas se encuentran en cantidades muy pequeñas en todos los alimentos naturales. La ausencia de vitaminas en la dieta conducirá, inexorablemente, a un síndrome carencial, o, lo que es lo mismo, a la perdida, en mayor o menor grado, del bienestar o de la salud"*

[2] El descubridor de las vitaminas fue el polaco Casimir Funk (1884-1976), su experiencia fue posible gracias a los estudiosefectuados previamente por el médico Christian Eijkman (1855- 1930), que había investigado la importancia del cascabillo del arroz en la curación y prevención del beriberi, una enfermedad neurológica debida a carencias alimentarlas y particularmente difundida en Asia.

[3] Mariano Illera Martín, Josefina Illera del Portal, Juan Carlos Illera del Protal. VITAMINAS Y MINERALES, Editorial Complutense, S.A. Madris 2000 pag. 3

1.3.- Clasificación y función

Las vitaminas actúan mediante dosis muy acotadas, sin embargo, aún en pequeñas proporciones son indispensables para las operaciones metabólicas que permiten el completo estado de vitalidad celular, en su anatomía y fisiología. Las células, como función primordial transforman los aminoácidos, minerales y oligoelementos en proteínas, hormonas y enzimas, siendo las vitaminas parte de estas enzimas.

En forma colectiva, las vitaminas proporcionan los sustratos necesarios para el correcto mantenimiento y equilibrio del medio interno de un organismo.
Existen 13 vitaminas esenciales, indispensables, a nivel individual y de manera conjunta en la obtención de la homeostasis.

Se detallan a continuación con sus funciones principales: [4]

- Vitamina A o Retinol: Contribuye en la formación y mantenimiento de dientes, tejidos óseos y blandos, membranas, mucosas y piel sanas.
- Vitamina B1 o Tiamina: Ayuda a las células corporales a convertir los hidratos de carbono en energía. Esencial para el normal funcionamiento del cerebro y el sistema nervioso.
- Vitamina B2 o Riboflavina: Importante para el crecimiento corporal y producción de glóbulos rojos.
- Vitamina B3 o Niacina: Ayuda a mantener saludable la piel y los nervios. En altas dosis tiene efectos que reducen el colesterol.
- Vitamina B5 o Ácido pantoténico: Importante en el metabolismo de los alimentos, producción de hormonas y colesterol.
- Vitamina B6 o Piridoxina: Contribuye a la formación de glóbulos rojos y mantenimiento de la función cerebral.
- Vitamina B8 o Biotina: Esencial en el metabolismo de las proteínas y carbohidratos, producción de hormonas y colesterol.

- Vitamina B9 o Ácido fólico: Junto con la vit. B12 ayuda a la formación de glóbulos rojos. Es necesario para la producción de ADN, que controla el crecimiento tisular y la función celular.
- Vitamina B12 o Cobalamina: Contribuye a la formación de glóbulos rojos y mantenimiento del sistema nervioso central.
- Vitamina C o Ácido ascórbico: Antioxidante. Ayuda en la absorción de hierro y a mantener los tejidos saludables.
- Vitamina D o Calciferol: Importante en la absorción de calcio. Ayuda a mantener niveles sanguíneos apropiados de calcio y fósforo.
- Vitamina E o Tocoferol: Antioxidante. Ayuda en la formación de glóbulos rojos y a utilizar la vit. K.
- Vitamina K o Filoquinona: Necesaria para la coagulación de la sangre y la salud ósea. [4]

Otras definiciones y funciones de las vitaminas se pueden observar en el siguiente cuadro:

[4] Mason JB. Vitamins, trace minerals, and other micronutrients. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman-Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016:chap 218. Salwen MJ. Vitamins and trace elements. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23rd ed. St Louis, MO: Elsevier; 2017:chap 26.



Figura 1 Clasificación de las vitaminas (Fuente: https://enfermeriacreativa.com/galeria/vitaminas/) Recuperado el 13/02/2021

Aun considerando que las vitaminas poseen una funcionalidad específica que difiere la una de la otra, éstas se agrupan en dos importantes categorías según su naturaleza química. Su estructura determinará la capacidad de disolución en agua, dando lugar a las vitaminas hidrosolubles, o en lípidos, derivando en vitaminas liposolubles.

1.3.1.- Vitaminas hidrosolubles

Las vitaminas hidrosolubles se encuentran dispersas en agua, mayormente en alimentos abundantes en proteínas y carbohidratos. La falta de capacidad para almacenar las vitaminas hidrosolubles en el organismo, exige incorporarlas de manera diaria por medio de la alimentación. Con excepción de la vit. B12 que se almacena en el hígado, los excesos de estos compuestos son excretados por medio de la orina. Dentro de este grupo encontramos la vitamina C y del complejo B.

1.3.2.- Vitaminas liposolubles

Los alimentos ricos en lípidos son fuente de vitaminas liposolubles, ya que su estructura química permite que se disuelvan en medios grasos. En contrataste con las vitaminas hidrosolubles, el hígado y los tejidos adiposos acumulan en sus estructuras grandes reservas de vitaminas liposolubles, permaneciendo un período de tiempo sin su consumo. Cuando existen aportes significativos, pueden resultar tóxicos. Las vitaminas A, D, E y K pertenecen a esta categoría.

1.4.- Beneficios

Algunos grupos de vitaminas se ocupan de mejorar las funciones del metabolismo, como por ejemplo las vitaminas del grupo B, mejorando la absorción de proteínas, aparte de producir energía al sintetizar los carbohidratos de consumo diario. Esto permite mantener activo el organismo. También ayudan a estabilizar los niveles de colesterol en sangre que evitan las deficiencias cardiovasculares como ataques cardíacos. [5]

1.4.1.- Liberan proteínas

En particular el consumo de vitamina K y de la mayoría de las vitaminas del grupo B. aseguran una mejor absorción de proteínas en los alimentos. De esta manera el cuerpo se mantendrá saludable. La vida activa demanda de todos los nutrientes posibles que se refleja en un óptimo desempeño.

[5] Rosenfeld, L. (1997). Vitamine—vitamin. The early years of discovery. Clin Chem 43 (4): 680-5.

1.4.2.- Como antioxidantes

La propiedad antioxidante se encuentra en todos los grupos de vitaminas, cuyo efecto es prevenir enfermedades degenerativas y otras dolencias graves. Un ejemplo de este concepto es la presencia de las vitaminas A, D, y K que aportan vitalidad a la piel, regenerando tejidos, y combaten el envejecimiento prematuro, las arrugas e imperfecciones, prolongando la vida y mejorando el metabolismo. [6]

1.4.3.- Previene hemorragias graves

Ciertos metabolismos no poseen una correcta coagulación, debido a un bajo nivel de vitamina K en el organismo. [7] Estos niveles deficientes de vit. K exponen al organismo a hemorragias graves, en particular en heridas profundas con gran pérdida de sangre.

1.4.4.- Mejoran el desarrollo del cuerpo

Las vitaminas A, B y D, contenidas en alimentos, mejoran la formación y fortaleza de los dientes y tejidos musculares. Siendo sus mecanismos de acción: el mantenimiento de la estructura celular, protección epitelial, homeostasis del calcio, remodelación ósea, metabolismo de glúcidos, proteínas y lípidos, entre otros. Siendo también, de vital importancia para la prevención de trastornos del crecimiento, infecciones, acné, psoriasis, enfermedades queratinizantes, osteomalacia, hipoparatiroidismo y raquitismo, entre otras.

1.4.5.- Promueven la salud ósea

Tanto las vitaminas A, D y K son las encargadas de actuar directamente en la formación de las células que fortalecen la estructura ósea. [7] Es de vital trascendencia en la etapa infantil donde los procesos de desarrollo óseo son los más preponderantes. Sin embargo, y debido al deterioro natural del envejecimiento, en la edad avanzada la presencia de esta vitamina en dosis recomendadas, disminuye la probabilidad de sufrir lesiones graves a raíz de caídas o golpes. También actúan como preventivos contra la osteoporosis, artritis y artrosis.

---

[6] Carbajal, A. (2013). Manual de nutrición y dietética. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid.
[7] Bentley, R., Meganathan, R. (1982) Biosynthesis of Vitamin K (menaquinone). Bacteria, Bacteriological Reviews, 46 (3):241-280.



Figura 2 Beneficios de las vitaminas en el cuerpo humano (Fuente: https://www.institutotomaspascualsanz.com/beneficios-vitaminas-cuerpo-humano/) Recuperado el 13/02/2021

1.4.6.- Potencian el sistema inmunológico

Considerando los mecanismos de acción de las vitaminas A y E, y en particular en el mantenimiento de la estructura celular, promueven un sistema inmune capaz de contrarrestar amenazas de virus o agentes patógenos. La vitamina E estimula la gestión de la formación de los glóbulos rojos.

Un tema que reviste particular importancia es el impacto de las vitaminas en el sistema inmunológico como responsable de la defensa natural del cuerpo, siendo su función específica luchar contra los agentes ajenos del organismo que resultan perjudiciales para la salud, siendo estos los virus y microorganismos.

En el sistema inmune participan también los anticuerpos de distintos tipos que se forman a partir de células madres de la medula ósea, es un sistema complejo y autorregulado. Entre los leucocitos se encuentran los linfocitos B, linfocitos T, células asesinas naturales, linfocitos granulares y monocitos.

Por medio de los vasos sanguíneos y linfáticos, es posible la circulación de las células del sistema inmunológico, posibilitando la detección de antígenos. Si el sistema inmunólogo es fuerte, el cuerpo tendrá mayor éxito al momento de rechazar los agentes patógenos, eliminar células transformadas y erradicar enfermedades.

Es de conocimiento general y aceptado científicamente, que ciertos factores como la práctica habitual de ejercicio, la reducción del sobrepeso, el no fumar y una alimentación sana y adecuada influyen positivamente en el sistema inmunológico.

Es de vital importancia combinar los mecanismos de acción de varias vitaminas para lograr un sistema inmune optimo, como por ejemplo las posibilidades que tienen la vitamina A, (y su precursor el betacaroteno), B, D, E y C para optimizar este sistema de defensa. [8]

Coexiste una marcada relación entre la vitamina A y la vitamina D. La carencia de la primera, junto a las de hierro y yodo, es la más frecuente en el mundo, dándose de forma más acusada en los países en vías de desarrollo con consecuencias evidentes como la ceguera nocturna y pérdida de visión. También se observa una creciente propensión a infecciones en las vías respiratorias.

[8] Kim CH. Roles of retinoic acid in induction of immunity and immune tolerance. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2008; 8(4):289–94.

Esta carencia se puede observar, en la ascendente predicción a padecer infecciones debido al papel que la vitamina A tiene en la formación de una mucosa en las vías respiratorias, que forma una barrera natural que los cuerpos que transportan infecciones, tienen que atravesar al ingresar por la boca y la faringe.

Un déficit de vitamina A provoca que los cilios de las mucosas de la nariz y pulmones se vuelvan inmóviles dejando de cumplir su función y capacidad de expulsar gérmenes intrusos u otras sustancias nocivas que acceden a las vías respiratorias antes de que puedan causar enfermedades.

La vitamina A también es precursora de la mucosa intestinal, mucosa decisiva como factor de contención contra gérmenes patógenos. La vitamina A tiene una vital influencia en la formación y diferenciación de los glóbulos blancos, en particular en los linfocitos que producen anticuerpos ejerciendo un efecto protector en el aparato digestivo.

Por otro lado, el betacaroteno, siendo precursor de la vitamina A, reviste una importancia al momento de impedir enfermedades autoinmunes. La combinación con la vitamina D, permite que tanto esta última, como la vitamina A actúen de forma óptima. La ingesta suficiente de la vitamina A, no implica que esta funcione correctamente a menos que sea reforzada por los efectos de la vitamina D. [9]

Dentro de los grupos de vitaminas que afectan directamente sobre el sistema inmunológico encontramos el grupo de la vitamina B. Las vitaminas B6, B12 y B9 (folato) de forma conjunta participan en la formación de proteínas, de vital importancia en el sistema inmune y en el ADN. Por ejemplo, la carencia de vitamina B1 se asocia a un mayor riesgo de padecer patologías parasitarias. [10]

[9] Moro J. R. et al. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. Nat Rev Immunol. 2008; 8(9):685–98.
[10] Wintergerst E.S. et al. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. Ann. Nutr. Metab. 2007; 51(4): 301–323. Krishna S. et al. Thiamine deficiency and malaria in adults from Southeast Asia. Lancet. 1999; 353(9152):546–9.

Por otro lado, la vitamina C combate, en una etapa temprana, los agentes patógenos cuando estos invaden el cuerpo. Enriquecida en los glóbulos blancos puede mejorar su función antibacteriana, reduciéndose la carga de esta vitamina considerablemente durante un cuadro infeccioso. [11]

La vitamina E, como antioxidante, protege contra los radicales libres. Dentro de las membranas celulares, su principal acción es proteger las paredes de la célula de las moléculas dañinas y de la propia resistencia inmunitaria del cuerpo. En las personas mayores el sistema inmune se debilita, un ejemplo de esto es la disminución de la funcionalidad de las células T que son importantes para la defensa del organismo.

La vitamina E mejora dicha funcionalidad en personas de edad avanzada. También se ha comprobado que la vitamina E reduce las infecciones de las vías respiratorias superiores, cuadros gripales y sepsis. La combinación con la vitamina C potencia ambos mecanismos de acción. [12]

Si bien se desarrollará de forma más específica y profunda la naturaleza, función y papel de la vitamina D, se menciona brevemente su accionar en el sistema inmunológico. La vitamina D cumple una función primordial en la regulación del metabolismo, del calcio y del fósforo, acción decisiva en el sistema inmune en estrecha vinculación con la vitamina A. [12 y 13]

A partir de esta introducción de las propiedades generales de las vitaminas, se presenta en forma específica la vitamina D, siendo esta la línea de exposición y su relación con el covid-19.

---

[11] Sasazuki S. et al. Effect of vitamin C on common cold: randomized controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2006; 60(1):9–17. Jeng K.C. et al. Supplementation with vitamins C and E enhances cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in healthy adults. Am J Clin Nutr. 1996; 64(6):960–5.

[12] Weber S. U. et al. Low serum alpha-tocopherol and selenium are associated with accelerated apoptosis in severe sepsis. Biofactors. 2008; 33 (2):107–119. Meydani S. N. et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents. JAMA. 2004, 292, 828–836. Urashima M. et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr. 2010; 91(5):1255–60. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. J Laryngol Otol. 2010; 124(5):465–9. Ginde A. A. et al. 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(4):384–90. Bikle D. D. Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2008; 17(4):348–52. Adams J. S. and Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism. 2008; 4(2):80–90.

[13] https://www.nutri-facts.org/es_ES/news/las-vitaminas-y-el-sistema-inmunitario---la-defensa-es-un-juego-.html

1.5.- Vitamina D

1.5.1.- Consideraciones preliminares

Hoy en día cada vez hay más carencia de la vitamina D, y esta carencia es uno de los factores asociados a la aparición de trastornos asociados al envejecimiento, pero, ¿qué es la vitamina D? La vitamina D es una hormona producida por el organismo gracias a la acción de los rayos solares *Ultravioleta de Onda Corta*, (en adelante UVB), en particular de tipo B. Esta vitamina también se encuentra en alimentos y suplementos, siendo la principal fuente el sol, del que obtenemos entre el 80% al 90% del total de vitamina D que necesitamos.

1.5.2.- Estructura [14]

La vitamina D, inicialmente fue identificada como una vitamina tradicional, una sustancia esencial que nuestro organismo no puede producir por sí mismo, y que sólo se puede obtener a partir de los alimentos. A diferencia de otras vitaminas esenciales como la A, E y C, que los seres humanos deben obtener directamente de los alimentos, la vitamina D es producida por medio de una reacción fotosintética al exponer la piel a la luz solar. [15]

En su nombre genérico, la vitamina, indica una molécula compuesta por 4 anillos (A, B, C y D), con diferentes cadenas laterales. Los anillos son derivados del colesterol, que forma la estructura básica de los esteroides. En términos estrictamente técnicos, la vitamina D se clasifica como un secoesteroide, ya que presenta uno de los anillos abiertos. [16]

La vitamina D se encuentra en dos formas (figura 3): como ergocalciferol (vitamina D2), producida por las plantas, y como colecalciferol (vitamina D3), producida en el tejido animal por la acción de la luz ultravioleta de longitud de onda entre (290 a 310nm) en el 7-dehidrocolesterol en la piel humana. Como se mencionara precedentemente, se estima que el entre el 80% al 90% de la vitamina D corpórea es adquirida por medio de la síntesis cutánea, y el resto por la ingesta de alimentos que contengan esta vitamina. [15]

---

[14] Bárbara Santarosa, Lígia Araújo Vitamina D. International Life Sciences Institute Do Brasil, 2015. Consultado el 15 de febrero de 2021.

[15] Holick MF. Evolution, biologic function, and recommended dietary allowances for vitamin D. Em: Vitamin D: physiology, molecular biology, and clinical applications. Totowa: Humana Press, 1999; p. 1-16.

[16] Chiellini G, DeLuca HF. The importance of stereochemistry on the actions of vitamin D. Curr Top Med Chem 2011;11(7):840-59.

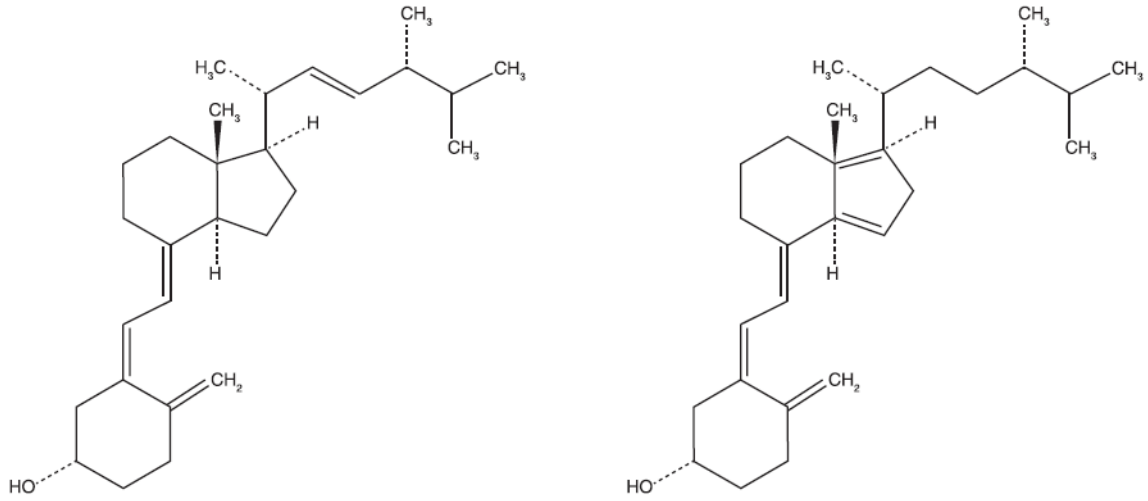


Figura 3. Estructura vitamina D. Fuente: Vitamina D. Autores: Bárbara Santarosa, Lígia Araújo. International Life Sciences Institute Do Brasil, 2015. Consultado el 20 de septiembre de 2018.

1.5.3.- Metabolismo [14]

La vitamina D es una prohormona biológicamente inactiva que, para activarse, debe pasar por dos hidroxilaciones sucesivas: primero en el hígado, formando el 25-hidroxovitamina D (25-OHD3), denominada calcidiol, después en los riñones, formando sus dos principales metabolitos: la 1 α, 25-dihidroxivitamina D [1α,25-(OH)2D3], conocida como calcitriol, y la 24R, 25-dihidroxivitamina D3 [24R, 25(OH)2D3], también conocida como 24-hidroxicalcicidiol. [15 y 16]

Unos de los aspectos más importantes en la regulación del sistema endocrino de la vitamina D, ocurre en el riñón, por medio del control riguroso de la actividad de la enzima 1-hidroxilasa. De acuerdo con las concentraciones de calcio y otras necesidades endocrinas del organismo, la producción del calcitriol puede ser moderada. Estos factores que regulan la producción del calcitriol son la propia concentración de la 1α,25-(OH)2D3, la hormona paratiroidea (PTH) y las concentraciones séricas del calcio y el fósforo.

El calcitriol también se puede producir en diversos tejidos del organismo. Los efectos biológicos de la 1α,25-(OH)2D son accionados por el factor de transcripción nuclear

conocido como receptor D (VDR). [15 y 17] En la figura 4, puede observarse de forma reducida el metabolismo de la vitamina D.

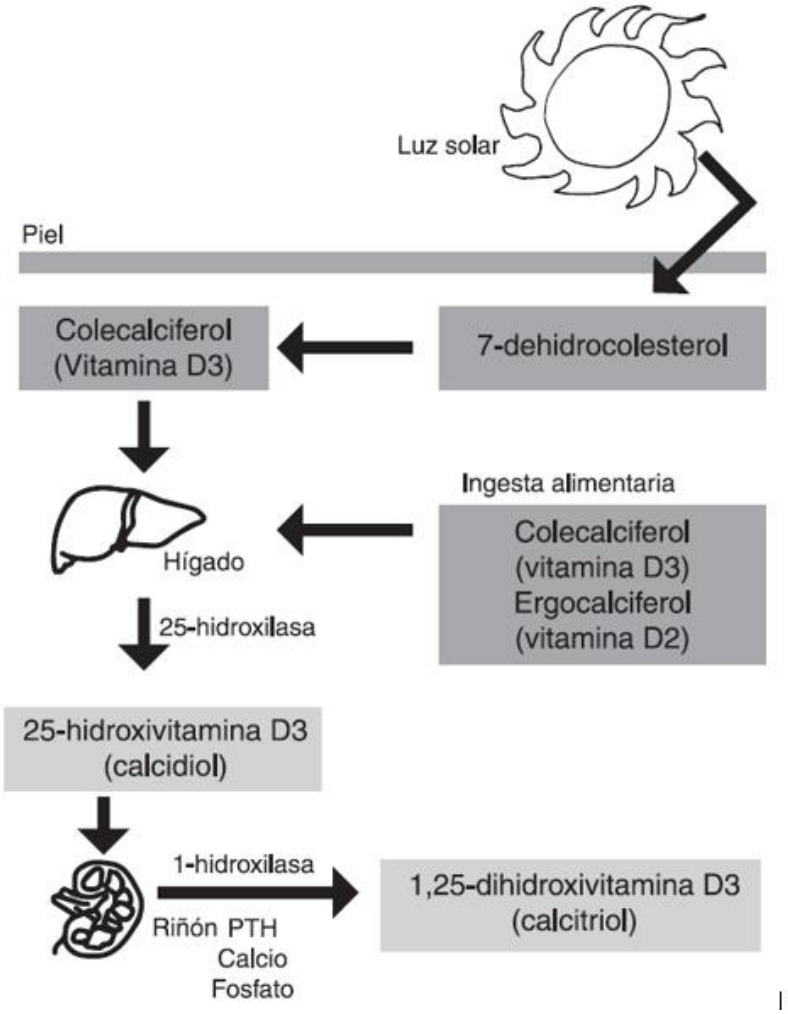


Figura 4. Estructura vitamina D. Fuente: Vitamina D. Autores: Bárbara Santarosa, Lígia Araújo. International Life Sciences Institute Do Brasil, 2015. Consultado el 20 de septiembre de 2018.

En resumen, con la exposición a los rayos UV de la luz solar se produce una rotura en el anillo de la molécula: el dehidrocolesterol se convierte en vitamina D3 (colescalciferol) y el ergosterol en vitamina D2 (ergocalciferol). De esta manera las vitaminas D2 y D3 circulan por el plasma, ligadas a una proteína de fijación y son llevadas al hígado donde serán hidroxiladas en posición 25 dando lugar a la 25-hidroxivitamina D.

[17] Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. Nutrients 2013;5(1):111-48.

Este mecanismo y forma constituyen el depósito más importante de vitamina D. Una segunda hidroxilación de la forma 25-hidroxi en los riñones dará lugar a las 1.25-dihidroxivitamina D, ya convertida en la forma activa en la absorción intestinal del calcio. Cabe destacar que la vitamina D y D3 no aportan por igual a la actividad biológica en nuestro organismo, siendo la vitamina D3 la que aporta el 80 – 90% de la vitamina D utilizada, por lo tanto, la contribución de la D2, es escasa. [18]

1.5.4.- Funciones [14]

Por intermedio de las acciones en el intestino, el riñón, los huesos y la glándula paratiroidea, la 1α,25-(OH)2D3, ha demostrado que es una hormona primordial para la homeostasis del calcio y el desarrollo de la estructura ósea saludable. Adicionalmente, los receptores de esta hormona (VDR) se pueden encontrar en casi todos los tejidos del organismo, y se le han atribuido otras acciones no relacionadas al metabolismo mineral.

1.5.5.- Funciones específicas [14]

1.5.5.1.- Homeostasis del calcio

La vitamina D es fundamental para una utilización eficiente del calcio y el fósforo en el organismo. Cuando los niveles séricos del calcio disminuyen, la glándula paratiroidea secreta hormona (PTH). Al elevarse esta hormona aumenta la actividad de la enzima 1-hidroxilasa en el riñón, aumentando la producción del calcitriol, de esta manera el calcio sérico se normaliza. Esta normalización se da mediante los siguientes mecanismos de acción:

- Aumento de la absorción del intestino delgado de este mineral;
- Aumento de la reabsorción del calcio filtrado por lo riñones;
- Movilización de calcio de los huesos cuando no hay calcio dietético suficiente para mantener los niveles séricos de calcio normales. La hormona paratiroidea (PTH) movilizará los monocitos de la medula ósea para crear osteoclastos maduros, que serán estimulados por una variedad de citoquinas para aumentar la movilización de la reserva de calcio en los huesos. [19]

[18] Binkley N, Krueger D, Gemar D, and Drezner M.K. Correlation among 25-Hydroxy-VitaminD Assays. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1804-1808

[19] Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr 2004;79(3):362-71.

1.5.6.- Metabolismo óseo [14]

Una de las características de la deficiencia de la vitamina D, se presenta por la inadecuada mineralización o desmineralización en la estructura ósea, por medio de una disminución de los niveles séricos de calcio ionizados provocando un aumento en la producción y secreción de la PTH .[20]

A niveles elevados de PTH aumenta la reabsorción ósea liberando calcio al torrente sanguíneo a fin de mantener la homeostasis del calcio, conocida como hiperparatiroidismo secundario. Se ha demostrado ampliamente en investigaciones en diferentes partes del mundo que esta deficiencia aumenta el riesgo desarrollando osteoporosis y otros problemas de salud. [21]

La vitamina D posee otras acciones que regulan de forma positiva la formación de los huesos, entre las que se mencionan: la inhibición de la síntesis de colágeno tipo 1; inducción de la síntesis de osteocalcina; promoción de la diferenciación, *in vitro*, de los precursores celulares monocitos-macrófagos en los osteoclastos; estimula la producción del ligado RANK (RANK-L), lo que produce un efecto que facilita la maduración de los precursores de los osteoclastos, siendo estos los que movilizan los depósitos de calcio a la estructura ósea, manteniendo de esta manera, la homeostasis del calcio. [21]

1.5.7.- Proliferación y diferenciación celular [14]

La división rápida de las células se lleva a cabo por la proliferación celular; siendo la diferenciación celular el resultado de la especialización de las células en funciones específicas. La diferenciación celular lleva a la disminución de la proliferación. La proliferación celular es esencial para el crecimiento y la especialización, pero una proliferación descontrolada de las células asociadas a mutaciones específicas, puede acarrear enfermedades como el cáncer. [20]

---

[20] Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. Autoimmun Rev 2013;28: doi: 10.1016/j. autrev.2013.02.004. [Epub ahead of print].

[21] Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-81. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. Rev Bras Reumatol 2010;50(1):67-80.

Cabe destacar que la 1α,25-(OH)2D3 es una potente hormona antiproliferativa y pro-diferenciación. Por lo tanto, la vitamina D inhibe la proliferación y estimula la diferenciación celular. [19 y 20]

1.5.8.- Piel [14]

EL calcitriol, en la piel, cumple un importante papel mediante la inhibición de las proliferación y estimulación de la diferenciación de queratinocitos (células diferenciadas del tejido epitelial e invaginaciones de la epidermis hacia la dermis –como las uñas y el cabello- siendo responsable en la síntesis de la queratina). [15 y 22]

La producción cutánea de vitamina D está modulada por la estación del año, la latitud, el periodo del día, la pigmentación de la piel, la edad y el uso de filtro solar. [23 y 24]

Cuanto más alejada esté una población de la línea del ecuador, mayor será el espesor de la capa atmosférica que la luz solar debe atravesar atenuando las longitudes de onda, inclusive el UVB que debe estar, como ya se ha mencionado anteriormente, entre los 290 y 315 nanómetros. La intensidad de la luz del Sol que llega a la superficie terrestre disminuye cuando el sol se aleja de la posición vertical (cenit). También, las personas con mayor nivel de melanina en la piel disminuyen la disponibilidad de fotones, por esta razón se necesita una mayor exposición al sol.

En el proceso de envejecimiento, y en la edad avanzada, la epidermis y la dermis sufren un afinamiento disminuyendo la reserva de 7-DHC. [25]

[22] Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky S. Vitamin D. Invited Review. Am J Physiol 1999;277.
[23] Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Fresse E. Vitamin D deficiency: a global perspective. Arq Bras Endocrinol Metab 2006; 50 (4): 640-6.
[24] Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women. J Steroid Biochem Mol Biol 2013; 136: 195-200.
[25] Castro LCG de. O sistema endocrinológico vitamina D. Arq Bras Endocrinol Metab 2011; 55 (8): 566-75.

Es de consenso, actualmente, que es la piel el único órgano capaz de proveer la vitamina D, pues el resto de esta vitamina circulante proviene de la ingestión alimenticia. La no ingestión o la deficiencia en los mecanismos de acción de la vitamina D, causa su insuficiencia, elevando los riesgos de patologías. Se considera deficiencia cuando la vitamina D es inferior a 20 ng/mL. Los VDR están presentes en la mayor parte de las células y tejidos del cuerpo, siendo la1α,25-(OH)2D una de las más potentes reguladoras del crecimiento celular tanto en células normales como cancerosas. [26 y 27]

1.5.9.- Sistema inmune [14 y 27]

En el organismo humano la vitamina D ejerce diferentes funciones, como por ejemplo, el metabolismo de la insulina; la regulación del metabolismo de minerales, en especial del calcio; la participación en el mantenimiento de la homeostasis, como el crecimiento, diferenciación y apoptosis celular; y también la participación en la regulación del sistema inmunológico, cardiovascular y músculo-esquelético. [25]

La 1α,25-(OH)2D3 es un potente modulador del sistema inmune. El VDR se puede encontrar en diferentes grupos celulares como en el sistema inmune, como los linfocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas. [20]

El efecto de la vitamina D en el sistema inmunológico se traduce en un aumento de la inmunidad innata, asociado a una regulación multifacética de la inmunidad adquirida. Se ha demostrado una relación entre la deficiencia de vitamina D y la prevalencia de algunas enfermedades autoinmunes como: diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID), esclerosis múltiple (EM), artrosis reumatoidea (AR), lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). [21 y 28]

[26] Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004; 80 (6 Suppl): 1678S-88S.
[27] Vanessa de Oliveira, Gustavo Muller Lara, Eloir Dutra Lourenço, Bruna Daniele Boff, Gabriela Zirbes Stauder. Influencia de la vitamina D en la salud humana. Acta Bioquím Clín Latinoam 2014; 48 (3): 329-37
[28] Cantorna MT, Mahon B. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoinmune disease prevalence. Exp Bio Med 2004;229(11):1136-42.

Una ampliación que merece ser incorporada es la de Gómez de Tejada Romero, en Acciones extraóseas de la vitamina D, y sus beneficios en el sistema inmune:

> *"...La participación de la vitamina D en la inmunidad ha sido estudiada desde hace ya muchos años. Los VDR están presentes en todas las células del sistema inmune, y un gran número de genes relacionados con la inmunidad están regulados por la vitamina D. Se ha puesto en evidencia su participación tanto en la inmunidad natural o innata (es sabido desde hace mucho tiempo el efecto beneficioso del sol en los pacientes con tuberculosis) como en la adquirida. La vitamina D mejora los efectos antimicrobianos de los macrófagos y los monocitos, así como la quimiotaxis y la capacidad fagocitaria de estas células. La catelicidina y la β2 defensina son péptidos antimicrobianos que actúan desestabilizando la membrana microbiana, y son producidos por polimorfonucleares y macrófagos; la vitamina D a través de sus VDR (junto con los receptores X retinoides) activa directamente la transcripción de estos péptidos y su producción..."* [29]

Considerando la línea de este trabajo también cabe mencionar lo citado por el mismo autor anterior: La correlación con las enfermedades respiratorias

> *"...hay estudios que demuestran que la vitamina D modula la maduración de las células dendríticas. Se ha descrito, por otro lado, que la vitamina D inhibe citoquinas de las células T, tales como la IL-2 y la 17, y los receptores tipo Toll (toll-like receptors) de los monocitos, responsables del reconocimiento de un amplio número de agentes microbianos y de estimular la respuesta inflamatoria contra ellos. Por último, se ha comprobado que dosis altas de vitamina D en sujetos sanos llevan a una reducción de la IL-6 (citoquina proinflamatoria) producida por los monocitos. Todo esto, unido a los diversos estudios que han hallado niveles bajos de vitamina D en pacientes con diversas enfermedades infecciosas respiratorias, y aquellos otros que evidencian una más rápida recuperación en pacientes con tuberculosis a los que se les administra suplementos de vitamina D, apoya la teoría de la participación de la vitamina D en la inmunidad natural. Respecto a la inmunidad adquirida, la vitamina D regula la diferenciación y proliferación de linfocitos T y B, especialmente cuando éstos han sido activados, ya que se ha comprobado que en estado de actividad celular la expresión de genes activados por la vitamina D a través de sus receptores nucleares específicos en dichas células aumenta considerablemente, genes que están implicados en la regulación de la proliferación y la diferenciación de estos linfocitos..."* [29]

Estudios recientes han revelado el papel emergente de la señalización de la vitamina D y los VDR en la activación de la autofagia, participando de manera crítica en la defensa del huésped contra la infección intracelular y en la muerte celular por autofagia para ciertas células cancerosas.

---

[29] Gómez de Tejada Romero MJ, Acciones extraóseas de la vitamina D. - Departamento de Medicina (Facultad de Medicina) - Universidad de Sevilla - Avda. Dr. Fedriani, s/n - 41009 Sevilla (España). Rev Osteoporos Metab Miner 2014 6; (Supl 1): S11-18

Además, el tratamiento combinado de monocitos/macrófagos humanos con 1.25D y el interferón (IFM) –γ, regula al alza sinérgicamente la expresión inducible de óxido nítrico (NO) sintasa. Mediante esta regulación, la vitamina D puede fortalecer la respuesta local de las células inmunes innatas contra los microbios invasores. [30]

1.5.10.- Neoplasias [14 y 32]

Se ha demostrado la asociación en bajos niveles de 25-OHD3 y el aumento de riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer, siendo los más estudiados, los de mama, colorrectal y próstata, [31] en donde sus células presentan la 1-hidroxilasa. Considerando que la 1α,25-(OH)2D3 también tiene acción en la angiogénesis por la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular, siendo un proceso fundamental para el crecimiento de tumores sólidos, se observa que esta actividad antiangiogénica puede ser unos de los mecanismos responsables de su capacidad tumoral-supresora. [25 y 31]

1.5.11.- Sistema neuromuscular [14]

Existen dos aspectos de importancia de la vitamina D en la función neuromuscular: La fuerza muscular y el equilibrio, en particular a la referida a la célula muscular esquelética. La vitamina D actúa por medio de un receptor específico, activando acciones que van desde la síntesis proteica hasta la cinética de la contracción muscular, afectando la capacidad de realizar movimientos rápidos y evitando caídas. [33]

---

[30] Packer L., PhD. Cadenas E., MD, PhD. Oxidative Stress, Immunity, and Aging. Vitamin D and Human Innate Immunity. CRC PressTaylor & Francis Group. Florida, USA. 2013; 223-224.
[31] Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. Nat Rev Cancer 2007;7(9):684-700.
[32] Neoplasia. Definición: Formación anormal en alguna parte del cuerpo de un tejido nuevo de caráter tumoral, benigno o maligno.
[33] Pedrosa MAC, Castro ML. Vitamina D e função Neuromuscular. Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49(4).

1.5.12.- Secreción de insulina [14]

La 25-OHD3 puede actuar como un potente modificador del riesgo de la aparición de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). [34] Su desarrollo involucra alteraciones de la función de las células-β del páncreas y resistencia periférica a la acción de la insulina. La 25-OHD3 puede actuar sobre dichos mecanismos por la presencia de VDR en las células-β y de proteínas ligadoras de calcio, que dependen de la vitamina D (DBP) en el tejido pancreático.[35]

Otra relación a la acción de las 25-OHD3 en la resistencia a la insulina: Los efectos pueden ser directos, vía estimulo de la vitamina D como expresión del receptor de la insulina, aumentando así la respuesta insulínica al estímulo de la glucosa, o indirectos, vía concentración de calcio intracelular.

El calcio intracelular es esencial para intervenir en la respuesta insulínica en los tejidos muscular y adiposo, de manera que las alteraciones en la concentración de calcio en esos tejidos pueden contribuir para elevar la resistencia periférica a la acción de la insulina, vía reducción de la traducción de señal, reduciendo la actividad del trasportador de glucosa 4 (GLUT-4).

Cuando se presenta una deficiencia de vitamina D, puede conllevar una disminución de la secreción de insulina, que puede inducir a la intolerancia a la lactosa. [36, 37 y 38]

---

[34] Schuch NJ, Garcia VC, Martini LA. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. Arq Bras Endocrinol Metab 2009;53(5):625-633.
[35] Ishida H, Norman AW. Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat pancreas. Moll Cell Endocrinol 1988;60(2-3):109-17.
[36] Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. Endocr J 2000;47(4):383-91.
[37] Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(6):2017-29.
[38] Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and Diabetes. Diabetologia 2005;48:1247- 57.

1.5.13.- Sistema cardiovascular [14]

La 1α,25-(OH)2D3, por medio de la regulación del crecimiento de las células musculares lisas, participa en el control de la función cardiaca y la presión arterial. Varias de estas células que componen el sistema cardiovascular expresan las 1-hidroxilasa y/o el VDR, como es el caso de las células musculares lisas y endoteliales de los vasos sanguíneos, los miocitos y las células yuxtaglomerulares de la nefrona (productora de renina). [20 y 25]

1.5.14.- Cerebro [14]

Varios estudios realizados han demostrado que la 1α,25-(OH)2D3 presenta acciones estimulantes del factor de crecimiento neural y moduladoras del desarrollo cerebral. [39] Se observa que varias células del cerebro humano presentan la 1-hidroxilasa y el VDR, por lo que la 1α,25-(OH)2D3 ejerce acciones en las regulaciones del desarrollo y en las funciones cerebrales. [25 y 40]

1.5.15.- Obesidad [14]

Gómez de Tejada Romero, en Acciones extraóseas de la vitamina D y enfermedades metabólicas, diabetes y obesidad expone:

> *"…La hipótesis de que la vitamina D puede ser relevante en el riesgo de diabetes es consistente, dados los numerosos estudios que han demostrado una asociación inversa entre la deficiencia de vitamina D y la enfermedad, especialmente la tipo 2. Un metaanálisis realizado para observar la asociación entre el estado de la vitamina D o su suplemento y la incidencia de diabetes tipo 2 mostró que los sujetos con niveles de la hormona >25 ng/ml, comparados con los que tenían niveles <14 ng/ml, tenían un riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 un 43% más bajo, y que un suplemento de vitamina D diario superior a 500 UI, comparado con uno de <200 UI/día redujo el riesgo un 13%. Un estudio prospectivo de seguimiento a más de 2.000 participantes mostró que el riesgo de progresión de prediabetes a diabetes fue un 62% menor cuando se comparó a aquellos con niveles de vitamina D en el cuartil más alto frente a los que tenían niveles en el cuartil más bajo. Esto podría ser explicado por los hallazgos que indican que la vitamina D ejerce varios efectos antidiabéticos. El VDR está expresado en las células beta pancreáticas, y la vitamina D estimula la secreción de insulina. Diversos estudios han demostrado que los suplementos de vitamina D llevan a una mejora de la sensibilidad a la insulina, mediado, por ejemplo, por un incremento en la producción de los receptores insulínicos, y modula la inflamación, la cual se piensa que juega también un papel en la diabetes tipo 2…"*[29]

---

[39] Marini F, Bartoccini E, Cascianelli G, Voccoli V, Baviglia MG, Magni MV et al. Effect of 1alpha,25- dihydroxyvitamin D3 in embryonic hippocampal cells. Hippocampus 2010;20(6):696-705.

[40] Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1a-hydroxylase in human brain. J Chem Neuroanatomy 2005;29:21-30.

En otra línea, la deficiencia de la vitamina D se observa frecuentemente en individuos que padecen obesidad. [41] La menor exposición solar en obesos podría provocar la insuficiencia de vitamina D en el organismo, como así también los factores que desencadenan las acumulaciones de grasa corporal. [3] Un aporte que amplía la incidencia de la vitamina D en relación con la obesidad es de Oliveira, Muller, Dutra, Boff y Zirbes Stauder:

> *"...Los niños y adultos obesos y aquellos bajo medicación anticonvulsivante, glucocorticoides, antifúngicos y antirretrovirales deben recibir, como mínimo, 2-3 veces más vitamina D que su grupo etario (600 IU/día, más de 1 año de edad), para satisfacer las necesidades corporales de vitamina D. En un estudio comparativo de individuos obesos metabólicamente sanos e individuos obesos metabólicamente no sanos, se sugirió que la deficiencia de vitamina D puede ser un componente clave para aquellos pacientes con metabolismo no sano, puesto que, mostraron que los niveles séricos de 25-hidroxi vitamina D fueron menores en este grupo. En pacientes obesos, comúnmente se observan reducidas concentraciones de 25(OH)2D. Se sugiere que esa hipovitaminosis D se relaciona con la menor exposición solar de los obesos, y también que posiblemente sea uno de los factores que desencadene la acumulación de grasa corporal. También, otro estudio mostró que en los Estados Unidos la prevalencia de hipovitaminosis D se ha relacionado principalmente con la obesidad, en la cual se produce la disminución de la biodisponibilidad de la misma. En pacientes obesos y con DM 2, se ha sugerido que la deficiencia de la vitamina D está relacionada con el depósito de la misma en los adipocitos, disminuyendo su biodisponibilidad, desencadenando una cascada de reacciones que el hipotálamo pasa a desarrollar, que da como resultado el aumento de la sensación de hambre y la disminución del gasto energético. A su vez, esa situación genera aumento de los niveles de PTH, disminuyendo la sensibilidad a la insulina, llevando a un aumento desproporcionado en la concentración de calcio intracelular…".* [27]

Para concluir este apartado, se resume que los trastornos que ocurren en seres humanos y que están relacionados con la vitamina D, pueden ser el resultado [14] de:

- Alteraciones en la disponibilidad de la vitamina D;
- Alteraciones en la conversión de la vitamina D3 en 25-OHD3;
- Alteración en la conversión de la 25-OHD3 en 1α,25-(OH)2D3 y/o en 24R,25(OH)2D3;
- Variaciones en la capacidad de respuesta del órgano-objetivo para la 1α,25-(OH)2D3, o, posiblemente para la 24R, 25(OH)2D3. [42]

---

[41] Vimaleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. PLoS Med 2013;10(2): e1001383.
[42] University of California, Riverside. History of vitamin D. Disponible en <http://vitamind.ucr.edu/ about>.

En la figura 5, se encuentra un resumen de las respuestas biológicas generadas por la 1α,25-(OH)2D3 en diferentes sistemas fisiológicos, y enfermedades asociadas con deficiencia de la vitamina D.

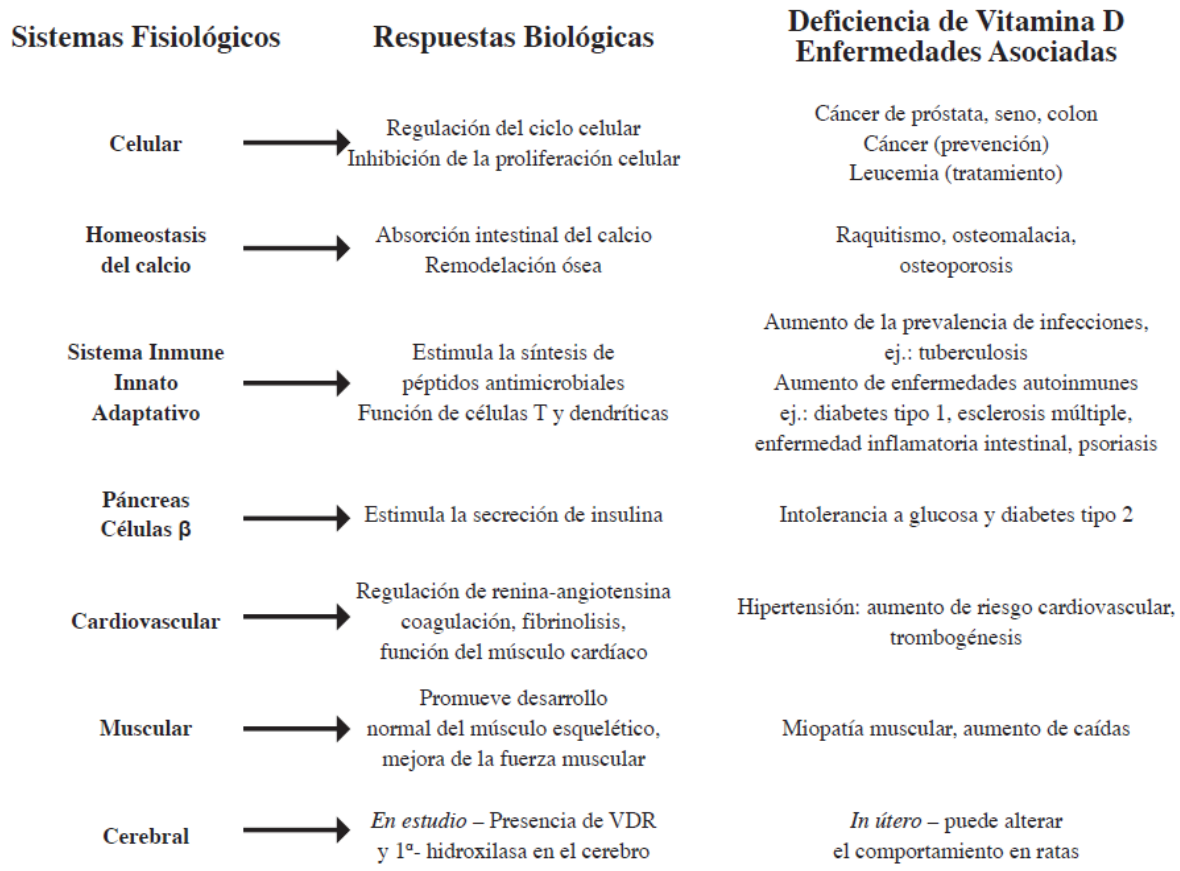


Figura 5. Repuestas biológicas generadas por la 1α,25-(OH)2D3 en diferentes sistemas fisiológicos y enfermedades asociadas con deficiencia de vitamina D[14]. Fuente: Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. Experimental Biology and Medicine 2010; 235:1034-45.

1.6.- Deficiencia/Insuficiencia de vitamina D [14]

No existe duda alguna que las deficiencias/insuficiencias de vitamina D, son un problema muy importante de la salud pública, ya que repercuten directamente en el desarrollo de diversas enfermedades. [43] En el año 2008, en una publicación sobre el *22nd Marabou Symposium: the cahnging faces of vitamin D* expuso que existía insuficiencia de vitamina D en mil millones de individuos en el mundo, principalmente de la tercera edad. [44]

[43] Kimball S, Fuleihan Gel-H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. Crit Rev Clin Lab Sci 2008;45(4):339-414.
[44] James WP. 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. Nut Rev 2008;66(5):286-90.

Si bien no todos los países poseen estudios específicos de su población y sus niveles de insuficiencia o deficiencia de la vitamina D, hay estudios que demuestran que existe una prevalencia de deficiencia de vitamina D en diferentes grupos etarios, concluyendo que tal deficiencia se clasificó como un problema de salud pública medio, moderado y grave, en particular en los países de América Latina y el Caribe.

Se observa que los países de Latinoamérica no poseen estudios más específicos a nivel nacional con muestras representativas que evalúen el estado nutricional de la vitamina D. Varios estudios locales demuestran deficiencias o insuficiencias de la vitamina D en hombres y mujeres de diferentes grupos etarios, exponiendo los hallazgos de un bajo consumo dietético de la vitamina D y una menor exposición a los rayos solares UVB.

En Argentina, con una variedad de latitudes, la Asociación de Osteología y Metabolismo Mineral realizó un estudio con adultos mayores, clínicamente sanos, a fines del invierno en diferentes regiones del país. Se observó que había deficiencias de vitamina D de 50% en la zona norte (26-27º LS), 64% en la zona central (33-34º LS) y 87% en la zona sur (45-55º LS), exponiendo de esta forma, la influencia de la latitud en la síntesis cutánea de la vitamina D. [45]

1.7.- Niveles séricos de vitamina D [14]

La vitamina no es solamente un factor patogenético para el desarrollo de enfermedades óseas como el raquitismo, la osteomalacia y la osteoporosis, sino también puede tener participación en el desarrollo de enfermedades malignas, inflamatorias y autoinmunes. Hay consenso de que el nivel sérico de la 25-OHD3 es el mejor indicador de suficiencia de vitamina D. [46] Actualmente, los niveles séricos óptimos son discutidos en la literatura especializada.

---

[45] Oliveri B1, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E, López Giovanelli J, Ponce G, Nieva A, Chaperón A, Ladizesky M, Somoza J, Casco C, Zeni S, Parisi MS, Mautalen CA. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. Eur J Clin Nutr. 2004 Feb;58(2):337-42.

[46] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(7):1911-30.

En 2011, Holick y Col.[46] publicaron una directriz para evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D, revisada y apoyada por la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos (AACE), dicha directriz considera como *deficiencia* de vitamina D a las concentraciones séricas de 25-OHD3 menores de 50 nmol/L (20 ng/mL), *insuficiencia* de vitamina D a las concentraciones séricas de 25(OH)D entre 50 y 74,9 nmol/L (20 ng/mL), y *suficiencia*, entre 75 y 250 nmol/L (30-100 ng/mL). Los indicadores de salud para diferentes concentraciones séricas de 25-OHD3 están listados en la tabla 1.

Concentración sérica 25-OHD3 ng/mL	nmol/L	Indicador de salud
< 20	< 50	Deficiencia
20 – 30	50 – 75	Insuficiencia
30 – 100	75 – 250	Suficiencia
> 100	> 250	Exceso
> 150	> 375	Riesgo de toxicidad

Tabla 1. Indicadores de salud para diferentes concentraciones séricas de 25(OH)D. Fuente: Bárbara Santarosa, Lígia Araújo Vitamina D. International Life Sciences Institute Do Brasil, 2015. Consultado el 15 de febrero de 2021.

Cabe destacar que pueden influir varios elementos en la concentración plasmática de la 25-OHD3, como: factores que afectan la síntesis cutánea de la vitamina D bajo la influencia de la radiación UVB, como: (edad, concentración de melanina en la piel, estación del año, latitud, altitud, condiciones de tiempo, hora del día, vestuario, uso de filtro solar y contaminación atmosférica), factores nutricionales (ingesta de alimentos ricos en vitamina D, alimentos enriquecidos con vitamina D y suplementos), factores que afectan la absorción intestinal de vitamina D (síndrome de mala absorción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal), factores que afectan el metabolismo de la vitamina D en el hígado (insuficiencia hepática, uso de corticosteroides), adiposidad. [47]

[47] Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. Acta Derm Venereol 2011;91(2):115- 24.

1.8.- Recomendaciones [14]

Tras numerosos debates en el mundo científico, formulados y expresados en la literatura sobre la ingesta adecuada (AI-adequate intake), el Instituto of Medicine (IOM) de los EE. UU, por medio de un comité formado para investigar cuál debería ser el AI adecuado, concluyó que los datos de referencia eran sólidos y consistentes para determinar las necesidades de ingesta alimentaria.

Los datos referentes a la acción no ósea del calcio y de la vitamina D, incluidos cáncer, enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial, diabetes y síndrome metabólico, caída, repuesta inmune, desempeño físico, preeclamsia y datos reproductivos, fueron considerados inconsistentes, no concluyentes e insuficientes como para establecer recomendaciones nutricionales. [48 y 49]

En noviembre de 2010, basado en las acciones de la vitamina D en la salud ósea, se lanzaron las nuevas recomendaciones para calcio y vitamina D. [48] En la tabla 2 se encuentra la ingesta dietética recomendada (*recommended dietary allowances* – RDA) de vitamina D establecida por IOM para diferentes grupos etarios.

Sin embargo, fijar un valor exacto, en la práctica clínica resulta irreal. Por esto la Sociedad Americana de Endocrinología sostiene que se debe recomendar un rango de ingesta más razonable. De esta forma, recomienda para niños de 0-1 año, la ingesta de 400-1000 UI (10-25 μg/día) de vitamina D por día. Para niños sobre 1 año de edad, la recomendación es de 600-1000 UI (15-25 μg/día), y para adultos y tercera edad, de 1500-2000 UI (37.5-50 μg/día). [46]

[48] Institute of Medicine. Report Release: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, 2010.
[49] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK 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(1):53-8

Estágio de vida	EAR UI/dia (µg/dia)	RDA UI/dia (µg/dia)	UL UI/dia (µg/dia)
0-6 meses	*	*	1000 (25)
6-12 meses	*	*	1500 (37,5)
1-3 años	400 (10)	600 (15)	2500 (62,5)
4-8 años	400 (10)	600 (15)	3000 (75)
9-13 años	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
14-18 años	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
19-30 años	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 años	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 anos (hombres)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 anos (mujeres)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
>70 años	400 (10)	800 (20)	4000 (100)
14-18 años (gestante/lactante)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
19-50 años (gestante/lactante)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)

Tabla 2. Ingesta diaria recomendada de vitamina D para individuos. Fuente: Institute of Medicine. Report Release: dietary reference intakes for calcium and vitamin D. November 30, 2010 46. Bárbara Santarrosa, Lígia Araújo Vitamina D. International Life Sciences Institute Do Brasil, 2015. Consultado el 15 de febrero de 2021.

* Para lactante, la AI de vitamina D para 0-6 meses de edad es de 400UI/día y para 6-12 meses de edad es de 400UI/día.

EAR – Necesidad media estimada.

RDA – Ingesta dietética recomendada.

UL – Nivel superior tolerable de ingesta.

1.9.- Toxicidad [14, 50 y 51]

Los casos de intoxicación por vitamina D son muy raros, R.R. Watson, tomado de su obra, *Handbook of vitamin D in human health: Prevention, treatment and toxicity*, introduce este tema:

> *"...Las discusiones sobre la suplementación con vitamina D suelen traer preocupación por la toxicidad. La ingesta superior al límite para las concentraciones séricas de 25 (OH) D no está establecido para varios grupos. Los síntomas de toxicidad incluyen los de hipercalcemia, letargo, deshidratación y náuseas. Un estudio afirma que la luz solar puede proporcionar hasta 10,000 UI por día si se convierte en consumo oral equivalente. En comparación con los DRI en los Estados Unidos, esta es una dosis. Los ensayos clínicos realizados ilustran que los DRI actuales son muy conservadores y prolongados. La ingesta de una dosis más alta, como 10,000 UI por día, no presenta efectos adversos para la salud. Aunque estos niveles de ingestas parecen alarmantes, el propósito principal de presentar el hallazgo es ejemplificar la necesidad de un nivel de ingesta superior establecido y uniforme para apoyar la suplementación. En general, hay un bajo riesgo de toxicidad para el uso complementario basado en los DRI actuales y la fortificación..."* [50]

[50] R.R. Watson (ed.), Handbook of vitamin D in human health: Prevention, treatment and toxicity, Human Health Handbooks no. 4, DOI 10.3920/978-90-8686-765-3_1, © Wageningen Academic Publishers 2013

[51] Aura Herrera Martínez, Montserrat Viñals Torràs, Mª Concepción Muñoz Jiménez, Antonio Pablo Arenas de Larriva, Mª José Molina Puerta, Gregorio Manzano García, Mª Ángeles Gálvez Moreno y Alfonso Calañas-Continente. *Encefalopatía metabólica secundaria a intoxicación por vitamina D*. Nutr Hosp. 2015;31(3):1449-1451 ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ S.V.R. 318

La intoxicación por vitamina D puede ocurrir debido a súper dosificaciones ocurridas por error en la formulación de medicamentos, suplementos y alimentos fortificados, cuando la vitamina D se adiciona en cantidades excesivas. También se presenta cuando hay una desmedida ingesta de suplementos. [20]

Estudios recientes han demostrado que una larga exposición al sol o una excesiva ingesta de alimentos naturales ricos en vitamina D no causan intoxicación de esta vitamina. La intoxicación puede llevar a la hipercalcemia y/o hipercalciuria o hiperfosfatemia, produciendo la pérdida ósea, litiasis renal y calcificación de vasos sanguíneos y riñones, en particular si no se trata por largos periodos de tiempo.

Entre los síntomas por intoxicación, se encuentra la pérdida de apetito, vómito, constipación, poliuria, polidipsia, desorientación, pérdida de peso y, en algunos casos, puede ocasionar insuficiencia renal. [20]

Estudios conducentes enfatizan que la intoxicación, no proviene de medios naturales sino de la sobredosificación en suplementaciones, y en algunos casos auto administrados. Herrera Martínez, Montserrat Viñals, Muñoz Jiménez y otros, señalan:

> *"…En los últimos años ha existido un interés creciente en la vitamina D. La asociación entre sus deficiencias y el aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, de esclerosis múltiple, de algunos tipos de neoplasias, de enfermedades autoinmunes y de mortalidad, ha llevado a un incremento en el uso de suplementos de vitamina D, recetados y autoadministrados, de ahí el mayor número de casos de intoxicación por vitamina D3. La producción cutánea de vitamina D se encuentra regulada enzimáticamente y no produce intoxicación. Sin embargo, sí es posible la toxicidad secundaria a la suplementación oral o parenteral con vitamina D, que se ha descrito ante la administración de dosis excesivamente altas. El consumo de más de 50000 UI/día de vitamina D eleva los niveles de 25(OH) D a valores superiores a 150 ng/mL lo que produce hipercalcemia e hiperfosfatemia con sus síntomas correspondientes, los cuales pueden ser inespecíficos inicialmente…"* [51]

1.10.- Fuentes [14]

1.10.1.- Luz solar [14]

El requerimiento necesario de vitamina D es entregado a las personas por intermedio de la luz solar. La vitamina D producida en la piel puede durar el doble de tiempo en la sangre, en comparación con la que se ingiere. [52] Un dato sobresaliente a considerar es cuando

un adulto, en traje de baño, se expone a una dosis eritematosa mínima de radiación ultravioleta (aquella que produce una ligera coloración rosa en la piel después de 24 horas de la exposición), la cantidad de vitamina D producida es equivalente a la ingesta de 10.000 a 25.000 UI. [53]

Los niños y jóvenes que realizan actividades al aire libre por lo menos de dos a tres veces a la semana, generalmente sintetizan toda la vitamina D que necesitan. En el caso de los adultos mayores, la capacidad de sintetizar vitamina D por exposición a la luz solar se encuentra disminuida. La razón de esta disminución es que la piel del adulto mayor progresivamente pierde su eficiencia de síntesis de vitamina D. Por esto, dentro del grupo de adultos mayores es más frecuente una disminución de las concentraciones de vitamina D, lo que suele agravar esta diminución por la menor exposición solar, particularmente en ancianos.[53]

1.10.2.- Fuente alimentaria [14]

Pocos alimentos en forma natural contienen vitamina D. Con altas concentraciones se encuentra el aceite de hígado de pescado, algunos tipos de pescados, llamados comúnmente azules, como sardina, salmón, arenque y atún y la yema de huevo.[54] El contenido de vitamina D en alimentos no fortificados generalmente es bajo, con excepción de pescados como el salmón y la sardina, que llegan a contener de 5 a 15 μg (200 a 600 UI) /100 g. [55]

---

[52] Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. J Clin Invest 1993;91:2552-5.
[53] Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. Dermatoendocrinol. 2013;5(1):51-108.
[54] International Osteoporosis Foundation. Invest in your bones. Bone Appétit − The role of food and nutrition in building and maintaining strong bones. 2006. Disponible en < http://www.iofbonehealth.org/osteoporosismusculoskeletal-disorders/osteoporosis/prevention/vitamin-d >.
[55] Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. Altern Med Rev 2005;10(2):94-111.

En la tabla 3, se han listado algunos alimentos ricos en vitamina D (en 100 g. de alimentos).

Alimento	Tamaño de porción	Vitamina D (UI)
Aceite de hígado de bacalao	23,1 mg/1 cuchara de sopa	924
Salmón a la parrilla	100 g	284
Caballa a la parrilla	100 g	352
Atún enlatado en salmuera	100 g	144
Sardina enlatada en salmuera	100 g	184
Huevo de gallina	50 g/1 unidad media	3
Hígado de buey frito	100 g	36
Margarina fortificada	20 g	62
Cereal para desayuno fortificado	30 g/porción media	52

Tabla 3. Cantidad aproximada de vitamina D en algunos alimentos. Fuente: International Osteoporosis Foundation. Invest in your bones. Bone Appétit − The role of food and nutrition in building and maintaining strong bones. 2006. Disponible en < http://www.iofbonehealth.org/osteoporosismusculoskeletal- disorders/osteoporosis/prevention/vitamin-d >.. Bárbara Santarosa, Lígia Araújo Vitamina D. International Life Sciences Institute Do Brasil, 2015. Consultado el 15 de febrero de 2021.

1.10.3.- Fortificación alimentaria [14]

Existen dos vías para determinar la fortificación de vitamina D en alimentos, una puede ser obligatoria (alimentos específicos que deben tener ciertos niveles de vitamina D) o voluntaria (aquellos alimentos específicos que se pueden adicionar vitaminas, sin ser necesariamente obligatorio). Por lo tanto, los reglamentos de alimentos deben imponer el nivel y el tipo de alimentos que pueden ser fortificados.

Dependiendo el país, las reglamentaciones puede ser variadas, en Estados Unidos existe una producción voluntaria de un gran número de alimentos con vitamina D, como leche, margarina, cereales para el desayuno, panes y masas. A diferencia de Europa, que la fortificación de vitamina D varía de país en país.

En caso de Finlandia y Suecia, solamente la leche y sus derivados son fortificados con vitamina D. En Australia, sin embargo, existe la obligatoriedad de fortificar con vitamina D, ciertos alimentos como las margarinas, siendo voluntaria la fortificación en la crema de leche, leche en polvo, yogurt y quesos. [46]

1.11.- Ingesta alimentaria de vitamina D en Latinoamérica [14]

Mediante estudios realizados en Latinoamérica se ha podido comprobar que la ingesta alimentaria de vitamina D es inferior a las recomendaciones de la DRI. Un estudio realizado por Peters y Col.[56] que evaluó la ingesta de vitamina D en adolescentes, observó que ninguno de ellos ingería lo recomendado (124.0 ± 28 UI/día), observándose también una correlación positiva y significativa entre la ingesta de productos lácteos con la ingesta de vitamina D; la ingesta de este nutriente fue mayor entre los adolescentes que desayunaban diariamente. Este estudio sugiere la importancia de incentivar la ingesta de leche y derivados y el hábito de desayunar tanto en niños como en adolescentes.[56]

[56] Peters BS, Verly E Jr, Marchioni DM, Fisberg M, Martini LA. The influence of breakfast and dairy products on dietary calcium and vitamin D intake in postpubertal adolescents and young adults. J Hum Nutr Diet 2012;25(1):69-74.

Capítulo 2

2.-Virus

2.1.- ¿Qué es un virus?

Por definición un virus, en el campo de la biología, es un agente infeccioso acelular microscópico que solo se replica dentro de las células de otros organismos [57], de ahí su nombre que deriva del latín virus, en griego ἰός "toxina" o "veneno". Estos agentes están constituidos por genes que poseen ácidos nucleicos formando moléculas de ADN o ARN, cubiertas de proteínas, que obligan a la célula hospedadora a sintetizar los ácidos nucleicos y proteínas del virus. De manera que este mecanismo favorece la reproducción y perpetuación de dicho virus. [58] La virología es la rama de la microbiología que estudia la naturaleza, origen, evolución e interacción de los virus en relación con otros seres vivos, siendo estos últimos los huéspedes. [59]

Tanto los priones como los viroides, al contener solo una proteína y una cadena de ARN, se diferencian de los virus que están compuestos por dos o tres partes, esto es; material genético, el cual porta información hereditaria y puedes ser ADN o ARN; una cubierta proteica que protege estos genes, llamada cápside, que en algunos casos presentan una bicapa lipídica (grasa) que los rodea cuando se encuentran fuera de la célula, denominada envoltura vírica.

Desde el punto de vista evolutivo, los virus son un medio de transferencia horizontal de genes, generando un incremento de la diversidad genética, impulsando de esta manera la evolución biológica. [60]

---

[57] Virus Taxonomy: 2019 Release, EC 51, Berlin, Germany, July 2019, 2020 International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)
[58] Blanco y Blanco, Química Biológica (2012). «6-20». Ácido Nucleico. El Ateneo. p. 128. ISBN 9789500205757.
[59] Goodpasture, E. W., Woodruff, A. M., Buddingh, G. J. (1931). «The cultivation of vaccine and other viruses in the chorioallantoic membrane of chick embryos.» Science 74, pp. 371-372. PMID 17810781
[60] Canchaya, C., Fournous, G., Chibani-Chennoufi, S., Dillmann, M. L., Brüssow, H. (agosto de 2003). «Phage as agents of lateral gene transfer». Curr. Opin. Microbiol. 6 (4): 417-24. PMID 12941415. doi:10.1016/S1369-5274(03)00086-9.

Es oportuno citar a Madigan, Martinko y otros, en su ensayo *Brock, Biología de los microorganismos:*

> *"…Un virus es un elemento genético que puede replicarse solamente dentro de una célula viva, llamada célula hospedadora. Los virus poseen sus propios genomas, y en este sentido son independientes del genoma de la célula hospedadora. Sin embargo, dependen de la célula hospedadora para obtener energía e intermediarios metabólicos y para sintetizar proteínas. Los virus son por tanto parásitos intracelulares obligados. Los virus infectan a los procariotas y a los eucariotas y son responsables de muchas enfermedades infecciosas en humanos y en otros organismos. Aunque los virus no son células, poseen un genoma de ácido nucleico que codifica las funciones necesarias para su replicación y para formar una estructura extracelular, llamada virión, que les permite desplazarse de una célula hospedadora a otra. Los virus no pueden replicarse a menos que el propio virión (o su genoma, en el caso de los virus bacterianos) haya logrado entrar en una célula hospedadora adecuada, un proceso llamado infección…"* [61]

2.1.1.- Propiedades de la vida presentes en los virus [62]

Considerando que los virus son independientes de las células hospedadoras, y que poseen un estado extracelular, algunos científicos los denominan microorganismos vivientes, pero este estado presupone que deberían manifestar algunas características de los seres vivos. Sin células hospedadoras estos microorganismos no podrían existir. Aun así, los virus se encuentran presentes y coexisten con todos los organismos vivos.

Si bien los virus no cumplen con los rasgos esenciales de la vida, siendo estos rasgos: forma especial de la existencia de la materia, intercambio constante con el medio, proteínas y ácidos nucleicos, autorregulación, metabolismo y reproducción, los científicos plantean si los virus son organismos vivos o no, ya que estos constituyen un rasgo de la existencia de la materia, siendo agentes infecciosos que transfieren el ácido nucleico de una célula a otra, multiplicándose y causando enfermedades a los microorganismos.

---

[61] Madigan, M., Martinko, J., Bender, K., Buckley, D., Stahl, D. Brock, Biología de los microorganismos. 2015 Pearson Educación, S.A. C/Ribera del Loira, 28, 28042 Madrid, España. Pag. 258 – 259, 271 – 272.

[62] Delgado Ortiz, M.I., Hernández Mujica, J.L. Los virus, ¿son organismos vivos? Discusión en la formación de profesores de Biología. 2015. Varona, Revista Científico-Metodológica, N°. 61, julio-diciembre, 2015. ISSN: 1992-8238. Págs. 1- 4.

Al no cumplir con la teoría celular, y esto es, realizar funciones metabólicas, se consideran acelulares, esto implica que carecen de atributos de las células, diferenciándose de estas ya que no poseen un sistema abierto que intercambia sustancias y energía con el medio. Los virus son estructuras estáticas y estables que no realizan metabolismo y carecen de movilidad independiente, como así también no presentan membrana citoplasmática, citoplasma, núcleo o nucleoide, ribosomas, entre otras estructuras propias de las células.

Según Pelczar, M. J. y Reid, R. D. y Chan, E. C. S 1981, los organismos vivos presentan las siguientes características:

- *Están compuestos de materiales organizados;*
- *Poseen movimiento físico;*
- *Pueden responder al movimiento físico;*
- *Crecen en volumen y en número;*
- *Potencialidad de reproducción y mutación;*

> *"Los que argumentan que los virus son no vivos, señalan ejemplos de materia inanimada que exhiben algún grado de organización, movimiento, irritabilidad y desarrollo. Aunque los argumentos contra la naturaleza animada de los virus son muy convincentes, nunca se ha esgrimido que la materia inanimada se reproduzca y mute, y ciertamente, los virus se replican en condiciones adecuadas. Los virus poseen un potente complemento de genes, la verdadera esencia de la vida. No se gana mucho con argumentar sobre esta cuestión, pero es importante reconocer que los virus son elementos intermedios entre los organismos vivos y la naturaleza inanimada. Si aceptamos a los virus como "moléculas" que difieren de cualquier otra clase de moléculas químicas en su capacidad de duplicarse por sí mismas, se encuentra una clara y precisa diferencia que ha de contribuir a la comprensión de la naturaleza y el origen de la vida. Como Wendell Stanley, y Valens han sugerido, tal vez la diferencia significativa entre los virus y otras moléculas es que "un virus 'viene a la vida' en el momento que infecta una célula…"* [63]

2.1.2.- Ácido nucleico [64]

Dentro de un virus se encuentra el ácido nucleico que contiene la información específica operacional para modificar la maquinaría replicativa de la célula infectada para dirigirla hacia la producción especifica de los componentes de las nuevas partículas virales.

---

[63] PELCZAR, M. J. Y R. D. REID Y E. C.S. CHAN. Microbiología. Madrid, España: Edición McGraw-Hill Book; 1981.
[64] Aranda Anzaldo, A. En la frontera de la vida: los virus. 2016. Cuarta Reimpresión. Fondo de Cultura Económica. México. ISBN 978-968-16-5787-1. Pags. 19 – 23.

Cabe citar a Aranda Anzaldo, A., en su libro *En la frontera de la vida: los virus*, en donde detalla el mecanismo de los ácidos nucleicos:

> *"…Los ácidos nucleicos son macromoléculas constituidas por cadenas de nucleótidos, los cuales a su vez están constituidos por una base nitrogenada asociada a un azúcar del grupo de las pentosas y a uno o más grupos de fosfatos. La base nitrogenada puede derivarse de la purina o de la pirimidina. Las dos bases púricas más importantes son la adenina y la guanina. Las tres bases pirimídicas más importantes son la citosina, el uracilo y la timina. En un ribonucleótido el azúcar presente es la ribosa, mientras que en un desoxirribonucleótido el azúcar presente es la desoxirribosa. Los nucleósidos son análogos a los nucleótidos, pero carecen de grupos fosfato. Los ácidos nucleicos pueden existir en forma de cadena sencilla o de cadena doble. Las bases nitrogenadas presentes en una cadena pueden aparearse con las bases de la cadena opuesta por medio de un tipo de enlace químico conocido como puente de hidrógeno. Las características químicas y estructurales de las bases nitrogenadas hacen que el apareamiento ocurra entre la guanina y la citosina, y entre la adenina y la timina o el uracilo. Generalmente, el ácido ribonucleico (ARN) es de cadena sencilla, aunque también puede existir en forma de cadena doble. Las bases normalmente presentes en el ARN son la adenina, la citosina, la guanina y el uracilo. El ácido desoxirribonucleico por lo general existe en forma de cadena doble formando la famosa estructura en doble hélice. Normalmente el ADN contiene las bases adenina, guanina, citosina y timina…"* [64]

2.1.3.- Estructura y morfología.

Los virus son unas 100 veces más pequeños que las bacterias, presentando una variedad morfológica amplia y variada. En su mayoría, los virus estudiados, tienen un diámetro de entre 10 y 300 nanómetros. La mayoría de los virus no pueden ser observados con un microscopio óptico, por lo que se requiere microscopios de barrido electrónico y de transmisión para poder observarlos y visualizar partículas víricas. [65]

Una partícula vírica completa se conoce como virión que consiste en un ácido nucleico rodeado por una capa de protección proteica llamada cápside. Las cápsides están compuestas de subunidades proteicas idénticas llamadas capsómeros. [66]

---

[65] Kiselev, N. A., Sherman, M. B., Tsuprun, V. L. (1990). «Negative staining of proteins». Electron Microsc. Rev. 3 (1): 43-72. PMID 1715774. doi:10.1016/0892-0354(90)90013-I.

[66] Suzan-Monti, M., La Scola, B., Raoult, D. (2006). «Genomic and evolutionary aspects of Mimivirus». Virus Research 117 (1): 145-155. PMID 16181700. doi:10.1016/j.virusres.2005.07.011

Para ampliar se cita nuevamente a Madigan, Martinko y otros:

> *"…La estructura de los viriones es muy variada, tanto en tamaño como en forma o composición química. Su ácido nucleico siempre está rodeado por la cápsida. Está cubierta proteica está compuesta por esta serie de moléculas proteínicas individuales, los capsómeros, que se disponen alrededor del ácido nucleico según un patrón preciso y enormemente repetitivo. El pequeño tamaño del genoma de la mayoría de los virus restringe el número de proteínas víricas diferentes que pueden ser codificadas. Debido a esto, algunos virus tienen solo una única clase de proteína en su cápsida. La información necesaria para el plegado y ensamblado correctos de las proteínas víricas en capsómeros y posteriormente en cápsidas, está usualmente incorporada en la propia secuencia de aminoácidos de las proteínas víricas. Cuando esto es así, el ensamblado del virión es un proceso espontáneo denominado autoensamblado. Sin embargo, algunas estructuras y proteínas víricas necesitan la ayuda de proteínas ensambladoras de la célula hospedadora para un correcto plegamiento y ensamblado. La estructura de algunos virus es extremadamente compleja, con un virión consistente en varias partes cada una con su propia forma y simetría…"* [61]

En general se encuentran cuatro tipos de morfologías víricas [67]:

Helicoidales

Los virus helicoidales se asemejan a largos bastones que pueden ser rígidos o flexibles. El ácido nucleico viral se encuentra dentro de una cápside cilíndrica hueca con estructura helicoidal. Los virus que causan la rabia y la fiebre hemorrágica de Ébola son virus helicoidales, como se muestra en la figura 6:

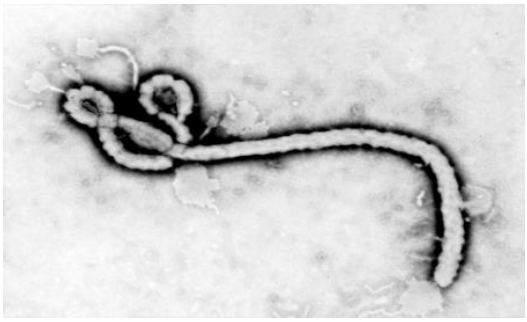


Figura 6. Microfotografía del virus Ebola, un filovirus que presenta bastones helicodales.

[67] Tortora, G. J., Funke, B., Case, L. C. Introducción a la Microbiología. 2007.9a EDICION. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A. Marcelo T. de Alvear 2145 - Buenos Aires – Argentina. Págs. 389-391.

Poliédricos

La cápside de la mayoría de los virus poliédricos tiene la forma de un icosaedro, un poliedro regular con 20 caras triangulares y 12 ángulos. Los capsómeros de cada cara forman un triángulo equilátero. Ejemplo de estos tipos de virus con forma de ecosaedro es son el adenovirus y el poliovirus. A continuación, se detalla un adenovirus en la figura 7:

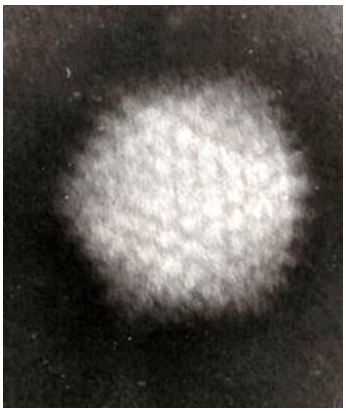


Figura 7. Microfotografía del adenovirus Mastadenovirus. Se distingue cada uno de los capsómeros.

Virus con envoltura

La cápside de algunos virus está cubierta por una envoltura. Los virus con envoltura son casi esféricos. Cuando los helicoidales o poliédricos están rodeados por una envoltura se denominan virus helicoidales con envoltura (ejemplo, virus de la gripe), o virus poliédricos con envoltura (ejemplo, herpes simple), como se muestra en las figuras 8 y 9:

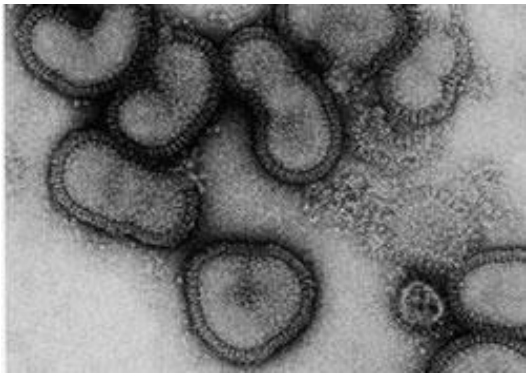


Figura 8. Microfotografía de influenzavirus A2. Nótese el halo de espículas que sobresales de la superficie exterior de cada envoltura.

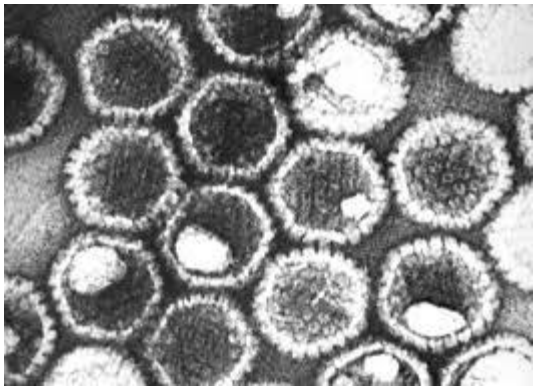


Figura 9. Microfotografía de Herpes simple.

Virus complejos

Algunos virus, en particular los virus bacterianos, tienen estructuras complicadas y se denominan *virus complejos*. Un ejemplo de virus complejo es un bacteriófago. Algunos bacteriófagos tienen cápsides a los que se adosan estructuras adicionales. Otro ejemplo de virus complejo consiste en los poxvirus, que no contienen cápsides claramente identificables, pero tienen varias capas alrededor del ácido nucleico, como se aprecia en las figuras 10 y 11:



Figura 10. Microfotografía de bacteriófagos T simétricos.

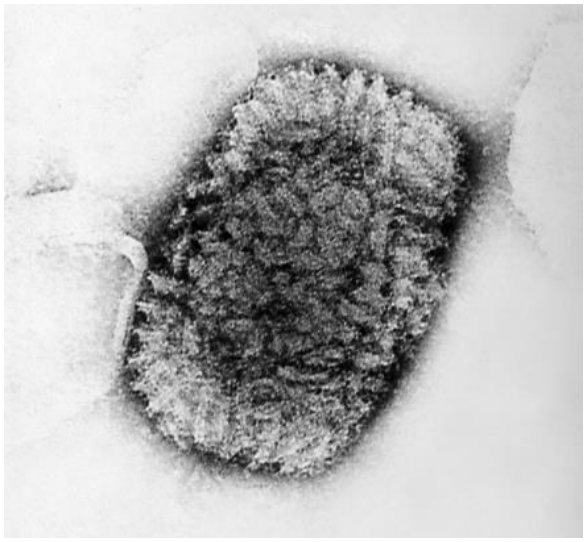


Figura 11. Microfotografía del virus de la viruela, una especie del género de Orthopoxvirus.

2.1.4.- Genoma [61]

Todas las células contienen genomas de ADN bicatenario. Por el contrario, los genomas víricos, pueden ser de ADN o ARN, subdividiéndose según sea monocatenario (una cadena) o bicatenario (dos cadenas). Algunos genomas víricos muy poco frecuentes usan ADN y ARN como material genético, dependiendo la etapa de su ciclo de vida. Hay millones de tipos diferentes de virus; [68] y solamente alrededor de 5000 de ellos han sido descifrados detalladamente. Los virus tienen un genoma compuesto de ADN o bien de ARN, y reciben los nombres de virus ADN y virus ARN, respectivamente. En su mayoría los virus presentan ARN. [69]

Por diversos mecanismos, los virus sufren cambios genéticos. Entre estos mecanismos se pueden mencionar los procesos denominados *deriva genética*, donde las bases individuales de ADN o ARN mutan en otras bases. En su mayoría, estas mutaciones son imperceptibles, de modo que la proteína que codifica el gen no cambia, aun así, confiere *ventajas evolutivas*, como la *resistencia* a los medicamentos antivíricos.[70]

---

[68] Breitbart M, Rohwer F (junio de 2005). «Here a virus, there a virus, everywhere the same virus?» Trends Microbiol 13 (6): 278–84. doi:10.1016/j.tim.2005.04.003. PMID 15936660

[69] Pressing, J., Reanney, D. C. (1984). «Divided genomes and intrinsic noise.» J Mol Evol. 20(2):135-46.

[70] Pan, X. P., Li, L. J., Du, W. B., Li, M. W., Cao, H. C., Sheng, J. F. (noviembre de 2007). «Differences of YMDD mutational patterns, precore/core promoter mutations, serum HBV DNA levels in lamivudine-resistant hepatitis B genotypes B and C». J. Viral Hepat. 14 (11): 767-74. PMID 17927612. doi:10.1111/j.1365-2893.2007.00869.x. Consultado el 13 de septiembre de 2008.

Cuando ocurre una recombinación genética estos cambios antigénicos producen cambios significativos en el genoma del propio virus. Un ejemplo gráfico es cuando se produce una modificación en el virus de la gripe, ya que puede ocurrir una pandemia.[71]

Los virus ARN suelen existir como cuasiespecies o en enjambres de virus de la misma especie, pero ligeramente diferentes en sus secuencias de nucléosidos. Estos grupos son un objeto preponderante por la selección natural. [72] Los genomas que ofrecen ventajas evolutivas son aquellos denominados *segmentados*, esto es, diferentes cepas de un virus con el genoma segmentado que puede intercambiar y combinar los genes, dando como resultados la producción de virus *progenéticos o descendientes* con características diferentes y únicas.[73]

2.1.5.- Ciclo replicativo de los virus

Se denomina *ciclo evolutivo o replicativo*, al término utilizado para describir el proceso de multiplicación de los virus. Generalmente, este proceso presenta las siguientes fases:

- Fijación y entrada en la célula
- Eclipse
- Multiplicación y liberación del virus

Debido a que los virus son acelulares, como se ha explicado anteriormente, éstos no poseen la capacidad de reproducirse por sí mismos, por lo que requieren sí o sí introducirse en una célula huésped para utilizar estos *mecanismos replicativos*. [74]

Citando a Delgado Ortiz y Hernández Mujica:

> *"…Los genomas virales son muy limitados en tamaño y codifican primariamente las funciones que no pueden adaptar de sus hospederos. Por tanto, durante la multiplicación dentro de una célula, los virus dependen de una manera determinante de los componentes estructurales y metabólicos de las células hospederas. El virus reconduce las funciones metabólicas y la maquinaria del hospedero al servicio de su propia replicación y al ensamblaje de los nuevos virus…"* [62]

---

[71] Hampson, A. W., Mackenzie, J. S. (noviembre de 2006). «The influenza viruses». Med. J. Aust. 185 (10 Suppl): S39-43. PMID 17115950. Consultado el 13 de septiembre de 2008.

[72] Metzner, K. J. (diciembre de 2006). «Detection and significance of minority quasispecies of drug-resistant HIV-1». J HIV Ther 11 (4): 74-81. PMID 17578210.

[73] Goudsmit, Jaap. Viral Sex. Oxford Univ Press, 1998. ISBN 978-0-19-512496-5 ISBN 0-19-512496-0

[74] Freed EO (August 2015). «HIV-1 assembly, release and maturation». Nature Reviews. Microbiology 13 (8): 484-96. PMC 6936268. PMID 26119571. doi:10.1038/nrmicro3490.

Como ya se ha expuesto, los virus no prevalecen sin su célula huésped. Cabe la aclaración que dichas células, para completar el proceso replicativo, deben ser células vivas. A raíz de estos procesos biosintéticos y energéticos, las células hospedadoras muertas no podrían replicar el virus. Los componentes víricos, durante una infección activa, se ensamblan para formar nuevos viriones que escaparán de la célula. Una célula es permisiva cuando dicha célula soporta el ciclo completo replicativo del virus. [61]

Una descripción más exhaustiva de las faces se detalla a continuación: [61]

1. Unión (adsorción) del virión a la célula hospedadora.
2. Penetración (entrada, inyección) del ácido nucleico del virión en la célula hospedadora.
3. Síntesis del ácido nucleico y las proteínas del virus por la maquinaria celular redireccionada por el virus.
4. Ensamblado de las cápsides y empaquetamiento del genoma vírico en nuevos viriones.
5. Liberación de los viriones maduros fuera de la célula.

Para resumir el proceso replicativo desde su inicio se cita a Madigan, Martinko y otros:

> *"…En los primeros minutos tras la infección, los virus entran en lo que se conoce como fase de eclipse. Una vez unido a una célula hospedadora permisiva, el virión ya no estará disponible para infectar a otra célula. A esto le sigue la entrada del ácido nucleico vírico en la célula hospedadora. Si en este momento la célula infectada se abre, el virión deja de existir como entidad infecciosa, puesto que ya no tiene el genoma vírico dentro de la cápsida. La fase de maduración empieza cuando las moléculas de ácido nucleico vírico recién sintetizadas son empaquetadas dentro de las cápsidas. Durante esta fase, el número de viriones infecciosos dentro de la célula aumenta de manera considerable. No obstante, los nuevos viriones aún no pueden detectarse en el medio, a menos que las células sean lisadas para liberarlos. Puesto que los viriones recién sintetizados aún no se encuentran en el exterior de la célula, los períodos de eclipse y maduración en conjunto reciben el nombre de período de latencia de la infección vírica. Al final de la maduración, los viriones maduros son liberados, bien como resultado de la lisis celular o por gemación o excreción, según el virus. El número de viriones liberados por célula, llamado tamaño de la explosión, varía según el virus y la célula hospedadora en concreto y puede ir de unos pocos a varios miles. La duración del ciclo completo de replicación también varía, de entre 20 y 60 minutos (en muchos virus bacterianos) a entre 8 y 40 horas (en la mayoría de los virus de animales) …"* [61]

2.1.6.- Efectos en la célula huésped

Cuando el virus se encuentra dentro de la célula huésped, éste secuestra las proteínas bloqueando los mecanismos básicos de la célula para comenzar el proceso replicativo, con el consecuente deterioro de la célula. El virus, una vez que ha podido duplicar su material genético y fabricar sus propias proteínas rompe o *lisa* la célula, expulsando los nuevos viriones para comenzar un nuevo ciclo de replicación. [75]

El virión toma el control de la célula, dando lugar a una *infección persistente*, donde la célula hospedadora se mantiene viva y continúa fabricando partículas víricas, ej: papilomavirus humanos, virus de la hepatitis B. En otros procesos existe una demora entre la infección por el virus y los sucesos de ruptura o lisis de la célula, denominada *infección latente*; ej: Herpesvirus, Varicellovirus, HIV. Por último, la célula puede *tranformarse* de una célula normal a una célula tumoral o cancerosa; ej: Los virus de la leucemia de linfocitos T humanos (HTLV-1 y HTLV-2).[61] La figura 12 muestra las diferentes infecciones:

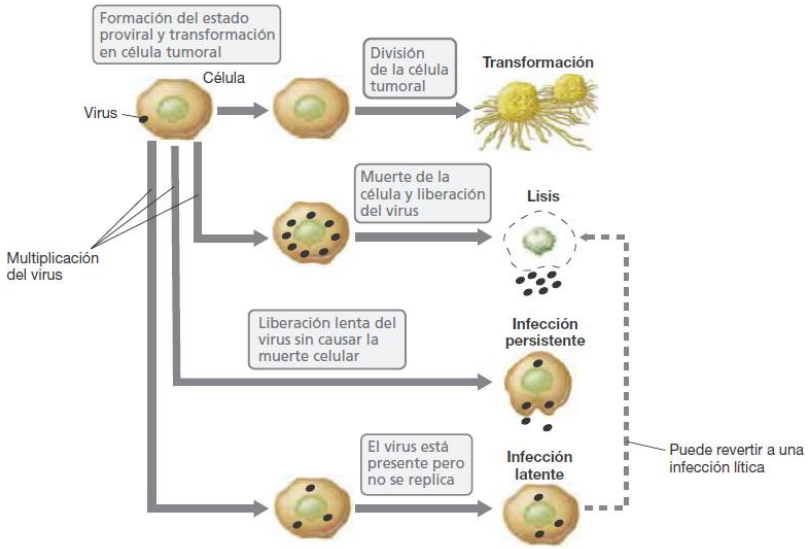


Figura 12. Posibles efectos en las células que infectan. Fuente: Madigan, M., Martinko, J., Bender, K., Buckley, D., Stahl, D. Brock, Biología de los microorganismos. Pag. 272.

[75] Carter John B., Saunders Venetia A. Virology: Principles and Applications. 2a edición. John Wiley & Sons Ltd, 2013. ISBN: 978-1-119-99143-4

2.1.7.- Virus y enfermedades humanas

En general, las enfermedades humanas víricas más importantes están causadas por virus de ARN como se muestra en la tabla 4:

Enfermedad	*Virus*	*Genoma DNA o RNA*[a]	*Tamaño*[b]
Herpes labial/herpes genital	Herpes simple	dsDNA	152.000
Viruela	Variola virus	dsDNA	190.000
Poliomielitis	Poliovirus	ssRNA (+)	7.500
Rabia	Virus de la rabia	ssRNA (–)	12.000
Gripe o influenza	Influenzavirus A	ssRNA (–)	13.600
Sarampión	Virus del sarampión	ssRNA (–)	15.900
Fiebre hemorrágica del Ébola	Virus del Ébola	ssRNA (–)	19.000
Síndrome respiratorio agudo grave	SARS coronavirus	ssRNA (–)	29.800
Diarrea infantil	Rotavirus	dsRNA	18.600
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	ssRNA/dsDNA (un retrovirus) (+)	9.700

[a] ss, monocatenarios; ds, bicatenarios. +, virus de cadena positiva; –, virus de cadena negativa
[b] En número de bases, para los genomas monocatenarios, y de pares de bases, para los bicatenarios. Estos genomas víricos han sido secuenciados y por tanto sus tamaños se conocen con precisión. Sin embargo, a menudo la secuencia y la longitud varían un poco entre los diferentes aislados del mismo virus. Por tanto, los tamaños de los genomas que se listan aquí están redondeados en todos los casos.

Tabla 4. Enfermedades víricas representativas en humanos. Fuente: Madigan, M., Martinko, J., Bender, K., Buckley, D., Stahl, D. Brock, Biología de los microorganismos. Pag. 272.

El termino *virulenci*a describe la capacidad relativa de los virus de provocar enfermedades. Aunque los virus causan una disrupción de la homeostasis saludable, que provoca alguna enfermedad específica, pueden existir de manera relativamente inofensiva en un organismo, como por ejemplo la capacidad del virus del herpes simple de permanecer es un estado durmiente dentro del cuerpo humano. Este estado recibe el nombre de *latencia*[76] y es una característica de todos los herpesvirus, incluyendo el virus de Eptein-Barr (que causa mononucleosis infecciosa) y el virus de la varicela zóster (que causa la varicela). Las infecciones latentes de varicela pueden aparecer en la etapa adulta del ser.

[76] Margolis, T. P., Elfman, F. L., Leib, D., et al. (octubre de 2007). «Spontaneous reactivation of herpes simplex virus type 1 in latently infected murine sensory ganglia». J. Virol. 81 (20): 11069-74. PMC 2045564. PMID 17686862. doi:10.1128/JVI.00243-07.
[77] Whitley, R. J., Roizman, B. (Mayo de 2001). «Herpes simplex virus infections». Lancet 357 (9267): 1513-8. PMID 11377626. doi:10.1016/S0140-6736(00)04638-9.

2.1.8.- Respuesta inmune del huésped

El sistema inmunitario innato, es la primera línea de defensa del organismo contra los virus. Éste incluye las células y otros mecanismos que defienden al organismo de una infección. Las células del sistema inmunológico reconocen y responden a los agentes patógenos de una manera genérica. A diferencia del innato, del sistema inmune adaptativo, no confiere una protección o inmunidad a largo plazo. [78]

Una molécula llamada *ARN interferente* suprime la expresión de genes específicos mediante mecanismos conocidos como ribointerferencia o interferencia por ARN. Esta molécula tiene una importancia crucial en el sistema de defensa innato. Muchos virus infectan una célula y liberan su molécula o moléculas de ARN, paso seguido una proteína llamada *dicer* que se une al ARN, lo corta en pedazos más pequeños suprimiendo su efectividad. [79]

Por otra parte, cuando el sistema inmunitario adaptativo detecta un virus, produce anticuerpos específicos, éstos se unen al virus bloqueando su capacidad infecciosa. Este proceso recibe el nombre de *inmunidad humoral*, donde se pueden encontrar dos tipos de anticuerpos. El primero, con una acción de pocas semanas denominado IgM, es altamente eficaz neutralizando los virus. Su presencia en una prueba de laboratorio, muestra una infección aguda. El segundo denominado IgG, se produce indefinidamente, y en las pruebas de inmunidad indican infecciones en el pasado. [80]

La *inmunidad celular* es la segunda línea de defensa frente a los virus, por intermedio de las células inmunitarias llamadas *linfocitos T*. Ya que las células del organismo constantemente muestran cortos fragmentos de sus proteínas en la superficie celular, el *linfocito T* reconoce si el fragmento pertenece a una célula o a un virus. De identificar un virus en la célula el *linfocito T,* la destruye, produciendo una proliferación de linfocitos específicos contra ese virus.

---

[78] Alberts, Bruce; Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts y Peter Walters (2002). Molecular Biology of the Cell; Fourth Edition. New York and London: Garland Science. ISBN 0-8153-3218-1.
[79] Ding, S. W., Voinnet, O. «Antiviral immunity directed by small RNAs.» Cell. 2007 Aug 10;130(3):413-26.
[80] Greer, S., Alexander, G. J. «Viral serology and detection.» Baillieres Clin Gastroenterol. 1995 Dec;9(4):689-721.

Otras células especificas llamados *macrófagos*, se especializan en la presentación antigénica. [81] No todas las infecciones producen una respuesta inmune protectora. El caso del VIH es un claro ejemplo de los virus, que al secuenciar de forma constante sus aminoácidos de las proteínas en la superficie del virión, el sistema inmune es incapaz de contrarrestarlos. [82]

2.1.9.- Epidemiología

Una rama de la ciencia médica es la epidemiología viral que estudia la transmisión y el control de infecciones víricas en los humanos. Esta transmisión puede ser vertical (de madre a hijo), ej: la hepatitis B o el VIH, u horizontal (de una persona a otra), ej; la hepatitis B y C y el VIH. El mecanismo de contagio más extendido es la transmisión horizontal, esta puede ser por intercambio de sangre, fluidos en actividad sexual, saliva, alimentos o agua contaminados, por la respiración de virus en forma de aerosol o por vectores mecánicos o biológicos. La propagación o transmisión de infecciones víricas tiene una relación directamente proporcional con la densidad de población, individuos susceptibles, es decir los que nos son inmunes, y la calidad del sistema de salud. [83 y 84]

Romper la cadena de infecciones en poblaciones durante brotes de enfermedades víricas es la tarea de la epidemiología. Basándose en el conocimiento de la forma de transmisión surgen las medidas de control. Las vacunas son una de estas medidas. Cuando no se dispone de la vacuna correspondiente se aplican otras medidas como el saneamiento, la desinfección y el aislamiento. En casos más severos de transmisión viral se recurre a un estado de cuarentena. [85]

---

[81] Cascalho, M., Platt, J. L. «Novel functions of B cells.» Crit Rev Immunol. 2007;27(2):141-51.
[82] Hilleman, M.R. «Strategies and mechanisms for host and pathogen survival in acute and persistent viral infections.» Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Oct 5;101 Suppl 2:14560-6. Epub 2004 Aug
[83] Garnett, G. P. (febrero de 2005). «Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease». J. Infect. Dis. 191 Suppl 1: S97-106. PMID 15627236. doi:10.1086/425271. Consultado el 13 de septiembre de 2008.
[84] Platonov, A. E. (2006). «(The influence of weather conditions on the epidemiology of vector-borne diseases by the example of West Nile fever in Russia)». Vestn. Akad. Med. Nauk SSSR (en ruso) (2): 25-9. PMID 16544901.
[85] Shors, Teri (2008). Understanding Viruses. Jones and Bartlett Publishers. ISBN 0-7637-2932-9.

Las infecciones víricas tanto en humanos como en animales tienen diferentes períodos, el primero llamado de *incubación*, es el período donde los síntomas son leves o inexistentes, el segundo período es el denominado de *comunicabilidad*, donde se da la transmisión vírica de persona a persona, de animal a persona o viceversa. El conocimiento de ambos períodos es importante en el control de brotes. Cuando en una población, comunidad o región, la proporción del brote es elevada se denomina *epidemia*. Si el brote trasciende fronteras y se extiende alrededor del planeta se denomina ***pandemia.*** [85]

2.2.- Sars-Cov-2

Se han introducido los conceptos y definiciones de la naturaleza de los virus y se ha concluido en la definición del término pandemia. En los siguientes apartados se detallará el tema nuclear de esta monografía, esto es el Sars-Cov-2 y sus efectos pandémicos, para luego introducir el debate sobre las implicancias en la mitigación del covid-19 con relación a la vitamina D y su campo de aplicación.

2.2.1.- Historia

El 31 de diciembre de 2019, en la provincia de Hubei, China, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de la ciudad de Wuhan, informó sobre 27 casos de neumonía de etiología desconocida, de los cuales, 7 de condición grave. El vector común de este grupo, fue la exposición en un mercado mayorista de mariscos, pescados y animales vivos de Wuhan, también llamados mercados húmedos. Las autoridades chinas identificaron al agente causante de este brote como un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae que posteriormente se denominó SARS-Cov-2. El 12 de enero del 2020, las autoridades chinas compartieron por intermedio de la OMS, la secuencia genética del virus. [86] El 11 de marzo la OMS declara la pandemia mundial.

Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los humanos y en una variedad de animales: aves y mamíferos, como camellos, gatos y murciélagos. La transmisión de virus de animales a humanos, se denomina enfermedad zoonótica. [87]

---

[86] Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [citado 2 de marzo de 2021]; Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3

[87] Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 02 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---1-march-2021

Los coronavirus que afectan a los humanos (HCoV) en ocasiones pueden producir cuadros clínicos que van desde un resfriado común con patrón estacional en invierno hasta otros muchos más complejos como los cuadros producidos por el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (por sus siglas en inglés, SARS) y del síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-Cov). [88] El SARS-CoV-1 en 2003 ocasionó más de 8.000 casos en 27 países con una letalidad de 10% y desde entonces no se ha vuelto a detectar en humanos. Desde 2012 se han notificado más de 2.500 casos de MERS-CoV en 27 países, su mayoría detectados en Arabia Saudita, con una letalidad del 34%. [89]

2.2.2.-Virología

Según la taxonomía de los virus, los coronavirus se corresponden con la subfamilia *Orthocoronavirinae*, que está incluido dentro de la familia *Coronaviridae.* Esta subfamilia se compone de cuatro géneros dependiendo de su estructura genérica, a saber: *Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus*. El SARS-CoV-2 se clasifica dentro del género Betacoronavirus. [90] Los coronavirus forman una gran familia de virus. Tanto los alphacoronavirus como los betacoronavirus en diferentes especies de mamíferos provocan distintas enfermedades, como infecciones respiratorias en humanos y procesos de gastroenteritis en algunos animales. [91]

Los coronavirus procedentes de otros mamíferos pueden mutar e infectar al ser humano para después propagarse de una persona a otra. Estas infecciones pueden causar simples resfriados hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) que apareció por primera vez en noviembre de 2002 en China, en la provincia de Cantón y el Síndrome Respiratorio de Orientes medio (MERS), que fue identificado por primera vez en el año 2012 en Arabia Saudita.

---

[88] Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. JAMA [Internet]. 23 de enero de 2020 [citado 3 de marzo de 2021]; Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815

[89] Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización, 17 de abril 2020. INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA. 2020. DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN. SECRETARIA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO. MINISTERIO DE SALUD. GOBIERNO DE ESPAÑA.

[90] Centro Nacional para la Información Biotecnológica, EE. UU. (ed.). «Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2». Archivado desde el original el 21 de marzo de 2020. Consultado el 21 de marzo de 2020.

[91] Ministerio de Sanidad, España, ed. (10 de febrero de 2020). «Informe técnico. Nuevo coronavirus 2019-n-CoV».. Consultado el 02 de marzo de 2021

Hasta la detección de este nuevo coronavirus en Wuhan, solo se había descubierto seis CoVs relacionados con enfermedades en humanos. [92] El SARS-CoV-2 sería el séptimo:

- HCoV-229E. Se descubrió en 1966. Provoca en humanos una enfermedad respiratoria similar a una gripe.
- HCoV-0C43. Se descubrió en 1967. También provoca en humanos una enfermedad respiratoria similar a una gripe.
- SARS-CoV. Originó la epidemia del síndrome respiratorio agudo grave. Se descubrió en noviembre de 2002, en la provincia de Cantón, China.
- HCoV-NL63. Se identificó en los Países Bajos en 2003, en un niño con bronquiolitis.
- HCoV-HKU1. Se descubrió en 2005 en dos pacientes de la ciudad china de Hong-Kong.
- MERS-CoV. Provoca el síndrome respiratorio de Oriente Medio, enfermedad infecciosa que se identificó por primera vez en 2012 en Arabia Saudita. [92]

2.2.3.-Filogenia

La comparación de 4700 genomas virales ha permitido determinar algunas características de mutaciones diferenciales. Accediendo a portales como GISAID (https://www.gisaid.org/) se pueden encontrar repositorios públicos con las secuencias de genomas de SARS-CoV-2 en personas infectadas por todo el mundo, permitiendo desarrollar un árbol genealógico del virus y sus distintas cepas.

2.2.4.-Identidad genética

Se ha podido comprobar, que al momento de las infecciones, el virus de dividió en dos grupos. El grupo A, que corresponde a las afectaciones internacionales, y el grupo B, afectaciones asiáticas. Si bien ambas aparecieron de forma simultánea, la probabilidad es que la cepa A sea la original, ya que la cepa B1 tendría que haber existido dos meses antes de la A. Hecho improbable ya que no se detectó hasta el 19 de enero de 2020. [93]

---

[92] Lim, Yvonne Xinyi; Ng, Yan Ling; Tam, James P.; Liu, Ding Xiang (sep. 2016). «Human Coronaviruses: A Review of Virus–Host Interactions». Diseases 4 (3): 26. ISSN 2079-9721. PMC 5456285. PMID 28933406. doi:10.3390/diseases4030026.

[93] Gómez-Carballa, Alberto; Bello, Xabier; Pardo-Seco, Jacobo; Martinón-Torres, Federico; Salas, Antonio (10 2020). «Mapping genome variation of SARS-CoV-2 worldwide highlights the impact of COVID-19 super-spreaders». Genome Research 30 (10): 1434-1448. ISSN 1549-5469. PMC 7605265. PMID 32878977. doi:10.1101/gr.266221.120. Consultado el 16 de diciembre de 2020.

A raíz de las alteraciones de las diferentes proteínas del virus del SARS-Cov-2, se dan variaciones del virus. Hasta febrero, inclusive, del 2021 se han catalogado al menos 5 variantes: [94]

- Cluster 5 (origen: Dinamarca)
- 501.V2 (origen: Sudáfrica)
- B.1.207 (origen: Brasil)
- VUI-202012/01 (origen: Reino Unido)
- D614G (origen: Malasia)

2.2.5.-Supercontagiadores y efecto fundador

El SARS-Cov-2, posee un patrón de propagación basado en la transmisión por *supercontagiadores*. Esta característica que poseen algunos individuos, da una ventaja superior de transmisión del virus. En las poblaciones afectadas, los focos por *supercontagiadores* alcanzan altas incidencias en periodos breves, normalmente en días, como los aparecidos en Europa (A2a2), Estados Unidos (B1a1), Reino Unido –Australia (A2a4), o en Asia (B). [93]

Por otro lado, el efecto fundador, esto es que todos los individuos se contagian de una única cepa, dando lugar a la formación de nuevos subgrupos o *sub-haplogrupos*, como es el caso el haplotipo A2a2a que únicamente se encuentra en Islandia. [93] Estos factores contribuyen a la rápida propagación del virus convirtiéndose en lo que hoy se conoce como la *pandemia del COVID-19.*

[94] Jiang, Shibo; Shi, Zhengli; Shu, Yuelong; Song, Jingdong; Gao, George F; Tan, Wenjie; Guo, Deyin (de marzo de 2020). «A distinct name is needed for the new coronavirus». The Lancet (en inglés) 395 (10228): 949. PMC 7124603. PMID 32087125. doi:10.1016/S0140-6736(20)30419-0. Consultado el 19 de septiembre de 2020.

2.2.6.- Estructura

Una definición al alcance del público en general es la proporcionada por Zhou W. en su MANUAL DE PREVENCIÓN DE CORONAVIRUS:

> *"…Los coronavirus tienen una envoltura que encierra el genoma de ARN, y los viriones (los virus completos) son redondos u ovalados, a menudo polimórficos, con un diámetro de 50 a 200 nm. El nuevo coronavirus tiene un diámetro de 60 a 140 nm. La proteína espiga se encuentra en la superficie del virus y forma una estructura en forma de barra. Como una de las principales proteínas antigénicas del virus, la proteína espiga es la estructura principal utilizada para la tipificación. La proteína de la nucleocápside encapsula el genoma viral y puede usarse como antígeno de diagnóstico…"* [95]

Un detalle de las características de los coronavirus como: su composición viral, organización del genoma y proteínas codificadas, fueron presentados en 19 de marzo de 2020, en el artículo *INFORME SARS-CoV-2*, publicado por Sociedad Argentina de Virología División de la Asociación Argentina de Microbiología donde se expone:

> *"…Los virus de la familia Coronaviridae tienen un tamaño de 118-136 nm y suelen observarse formas filamentosas de 9 a 13 nm de diámetro. La estructura de la partícula viral consiste en una nucleocápside formada por el genoma viral al que se encuentran unidas múltiples copias de la proteína N o proteína de nucleocápside. La nucleocápside adopta una estructura helicoidal y presenta forma de ovillo rodeado de la envoltura en la que se insertan las proteínas virales: S, E y M. El virus posee un genoma ARN simple cadena de polaridad positiva, de 26-32 kb de longitud. A partir de esta molécula se sintetizar el total de proteínas necesarias para cumplir el ciclo de replicación completo. El genoma viral codifica al menos 27 proteínas, incluidas 16 proteínas no estructurales y 4 proteínas estructurales…"* [96]

[95] Zhou W. MANUAL DE PREVENCIÓN DE CORONAVIRUS.2020 Hubei Science and Technology Press Publicado originalmente por Hubei Science and Technology Press, Wuhan, China. Skyhorse Publishing, 307 West 36th Street, 11th Floor, New York, NY 10018. ISBN: 978-1-5107-6241-1. Pags. 21 – 22, 31 – 32, 35.

[96] Sociedad Argentina de Virología División de la Asociación Argentina de Microbiología. INFORME SARS-CoV-2. 19 de marzo de 2020. División de la Asociación Argentina de Microbiología.

En la figura 13 puede observase la estructura de un coronavirus:

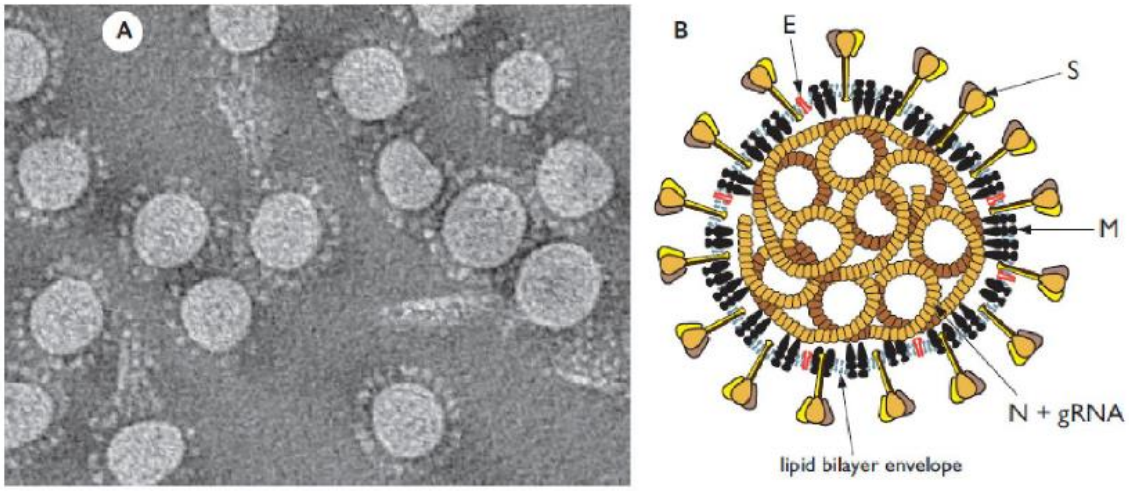


Figura 13. Estructura de coronavirus. A: imagen tomográfica crioelectrónica de viriones purificados del virus de la hepatitis de ratón (MHV); B: Esquema que muestra las principales proteínas estructurales del coronavirus virión: S, proteína espiga; M, proteína de membrana; E, proteína de envoltura; y N, proteína nucleocápside.. Fuente: Sociedad Argentina de Virología División de la Asociación Argentina de Microbiología. INFORME SARS-CoV-2. 19 de marzo de 2020. División de la Asociación Argentina de Microbiología.

Dentro del virión se encuentran las proteínas virales como las proteínas S, la proteína N o proteína de la nucleocápside (de funciones regulatorias, de replicación, transcripción y empaquetado), la proteína E o proteína de envoltura (ensamblado de la partícula) y la proteína M, o proteína de membrana (da forma al nuevo virión, colabora en la fijación de la nucleocápside y es la responsable del transporte transmembrana de nutrientes, la liberación del virión y la formación de la envoltura). [95] Dentro del virus se encuentran otras proteínas auxiliares o no estructurales, que en conjunto con las estructurales cumplen funciones en la supresión del sistema inmune innato.

2.2.7.- Fuente del virus

Cuando se refiere a las fuentes del virus, como un detalle esclarecedor, es el que se encuentra en el Informe técnico del Ministerio de Sanidad de España:

> *"...Igual que en otros brotes causados por coronavirus, la fuente primaria más probable de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es de origen animal. En este momento parece claro que el reservorio del virus es el murciélago, mientras que se sigue investigando acerca del animal hospedador intermediario, habiendo controversia entre el pangolín y otros. Recientemente, se ha determinado la secuencia de coronavirus aislados de muestras de tejidos congelados de 30 pangolines. Estos animales,*

consumidos ilegalmente en China, procedentes de algún lugar del sudeste asiático donde son endémicos, fueron recuperados de decomisos policiales en las provincias chinas de Guangxi y Guangdong, entre 2017 y 2019. Los coronavirus detectados en estos tejidos mostraban una similitud genética de entre el 85 y 92% con el SARS-CoV-2 y esto apoya la posibilidad de que actuaran como huésped intermediario y fuente de la infección en el mercado de Wuhan..." [97]

2.2.8.- Mecanismo de transmisión

Mecanismo de transmisión animal-humano

Se desconoce en qué momento pudo trasmitirse un virus de fuente animal a los humanos. Pudo haber sido por contacto directo con animales infectados o sus secreciones. En estudio realizados [98] en modelos animales con otros coronavirus se ha observado tropismo por las células de diferentes órganos produciendo cuadros respiratorios y gastrointestinales. Esto indica que la trasmisión del animal al humano pudiera ser a través de secreciones respiratorias y /o material procedente del aparato digestivo.

Mecanismo de transmisión humano-humano

En la actualidad se sostiene que la principal vía de transmisión e a través de gotitas y contactos respiratorios, sin embargo, hay otras vías aun no confirmadas y en estudio, como la trasmisión de aerosoles, la trasmisión madre-hijo y la vía fecal-oral.

[97] Ministerio de Sanidad, España, ed. (17 de abril de 2021). Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Consultado el 02 de marzo de 2021

[98] Saif LJ. Animal coronavirus: lessons for SARS [Internet]. National Academies Press (US); 2004 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/

En el MANUAL DE PREVENCIÓN DE CORONAVIRUS de Zhou W, se detallan los mecanismos de trasmisión humano-humano:

> *"… 1. Transmisión de gotas respiratorias: este es el modo principal de transmisión de contacto directo. El virus se transmite a través de las gotitas generadas cuando los pacientes tosen, estornudan o hablan, y las personas susceptibles pueden infectarse después de la inhalación de las gotitas. 2. Transmisión de contacto indirecto: el virus puede transmitirse a través de contactos indirectos con una persona infectada. Las gotas que contienen el virus se depositan en la superficie del objeto, que puede tocar con la mano. El virus de la mano contaminada puede pasar a la mucosa (o mucosas) de la cavidad oral, la nariz y los ojos de la persona y provocar una infección. 3. El nuevo coronavirus vivo se ha detectado en heces de pacientes confirmados, lo que sugiere la posibilidad de transmisión fecal-oral. 4. Transmisión de aerosol: cuando las gotas se suspenden en el aire y pierden agua, los patógenos se quedan para formar el núcleo de las gotas (es decir, aerosoles). Los aerosoles pueden volar a una distancia, causando la transmisión a larga distancia. Este modo de transmisión se llama transmisión de aerosol. No hay evidencia de que el nuevo coronavirus pueda transmitirse a través del aerosol todavía. 5.Transmisión de madre a hijo: se confirmó que un hijo de la madre con COVID-19 tenía hisopos de garganta positivos después de 30 horas de nacimiento. Esto sugiere que el nuevo coronavirus puede causar infección neonatal a través de la transmisión de madre a hijo, pero se necesitan más investigaciones científicas y pruebas para confirmar esta ruta…"* [95]

2.2.9.- Patogenia en el ser humano

Se entiende como patogenia a la rama de la patología que estudia las causas y desarrollos de las enfermedades. Para aportar más luz en el desarrollo de la enfermedad, cabe mencionar lo descrito en el artículo INFORME SARS-CoV-2, ya citado con anterioridad, publicado por Sociedad Argentina de Virología División de la Asociación Argentina de Microbiología donde se expone:

> *"…La mayoría de los coronavirus se propagan a los hospedadores susceptibles por vías respiratoria o fecal-oral de infección, y la replicación ocurre primero en las células epiteliales. Sin embargo, además de la infección local de las vías respiratorias o entéricas, varios coronavirus causan enfermedad respiratoria aguda grave. Como se mencionó anteriormente el SARS-CoV-2, se une con gran afinidad a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que es utilizada como receptor de entrada para invadir las células. Este mecanismo permite explicar la eficiente propagación viral en los humanos. La proteína ACE2 se presenta en abundancia en células epiteliales alveolares pulmonares y también en*

enterocitos del intestino delgado, lo que puede ayudar a comprender mejor las rutas de infección y manifestaciones de la enfermedad…" [96]

2.2.10.- Período de incubación

El tiempo que trascurre desde que una persona se infecta por el virus hasta que presenta síntomas -el período de incubación- oscila entre los 4 y los 7 días. En el 95% - 97% de los casos este tiempo es menor a 11.5 - 12.5 días tras la exposición. [99] [100]

En el caso de las personas asintomáticas, se desconoce si la intensidad de la trasmisión es igual que en las personas con síntomas, aunque la carga viral detectada en un caso asintomático fue similar a la de otros casos sintomáticos. [101] [102]

2.2.11.- Clínica

La infección ocasionada con el SARS-CoV-2, genera un cuadro similar a la de la gripe, con síntomas, como fiebre, tos, estornudos, dolor de garganta y dolor general en las articulaciones.

En casos más recientes se ha comprobado una pérdida del gusto y el olfato. En los casos más severos los síntomas presentados corresponden a neumonías y dificultades respiratorias que pueden conducir a la muerte.

Los varones de más de 60 años son más propensos en presentar complicaciones graves en particular aquellos que presentan enfermedades previas o comorbilidades. [99]

---

[99] Prompetchara, Eakachai; Ketloy, Chutitorn; Palaga, Tanapat (2020). «Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic». Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology (en inglés) (38): 1-9. doi:10.12932/AP-200220-0772.

[100] Ministerio de Sanidad, España, ed. (15 de enero de 2021). «Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Consultado el 02 de marzo de 2021

[101] Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med. 19 de febrero de 2020.

[102] Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques | bioRxiv [Internet]. [citado 02 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v1

La Sociedad Argentina de Virología División de la Asociación Argentina de Microbiología en su INFORME SARS-CoV-2 amplía la sintomatología del COVID-19:

> *"…Hasta el momento se sabe que el virus puede causar síntomas leves parecidos a la gripe, como fiebre, tos, dificultad para respirar, dolor en los músculos y fatiga. Los casos más graves desarrollan neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y shock séptico que pueden conducir a la muerte. Las personas con afecciones crónicas parecen ser más vulnerables a las formas graves de la enfermedad. Sin embargo, en comparación con el SARS-CoV (10% de mortalidad) y el MERS-CoV (35% de mortalidad), el SARS-CoV-2 parece ser menos virulento en este punto, con la excepción de los ancianos y aquellos con afecciones de salud subyacentes. Dado que estamos frente a un virus emergente, hasta el momento es escasa la información que se tiene en forma específica sobre el mecanismo de patogenia que presenta SARS CoV2, por lo tanto, en su mayoría los datos que existen a nivel mundial se basan en la similitud del mismo con SARS CoV…"* [96]

Una característica preponderante que marca la acción más recurrente en la sintomatología, es la degeneración en las vías respiratorias, ya que la trasmisión primaria de persona a persona se da por la vía oral, donde los pulmones terminan siendo la primera línea receptora del virus. Cabe destacar lo expuesto por La Sociedad Argentina de Virología División de la Asociación Argentina de Microbiología en su INFORME SARS-CoV-2:

> *"…Las observaciones histopatológicas de las lesiones pulmonares no solo muestran respuestas inflamatorias inespecíficas como edema e infiltrado de células inflamatorias, sino que también una exfoliación severa de las células epiteliales alveolares, ensanchamiento y daño del tabique alveolar, e infiltración del espacio alveolar. Patológicamente, la inflamación incluye degeneración (necrosis), infiltración e hiperplasia. El daño a las paredes arteriolares intersticiales pulmonares indica que la respuesta inflamatoria juega un papel importante a lo largo del curso de la enfermedad. Durante la infección, el huésped desencadena una respuesta inmune contra el virus. La inmunopatogénesis se asocia con una respuesta inmune fuera de control, lo que puede provocar daños en el tejido pulmonar, deterioro funcional y capacidad pulmonar reducida…"* [96]

Otro aporte en cuanto a la sintomatología y el desarrollo de la enfermedad se describe en el MANUAL DE PREVENCIÓN DE CORONAVIRUS de Zhou W.:

> *"…El inicio de COVID-19 se manifiesta principalmente como fiebre, pero algunos pacientes tempranos pueden no tener fiebre, con solo escalofríos y síntomas respiratorios, que pueden ocurrir junto con tos seca leve, fatiga,*

falta de respiración, diarrea, etc. Sin embargo, secreción nasal, el esputo y otros síntomas son poco frecuentes. Los pacientes pueden desarrollar disnea gradualmente. En casos severos, la enfermedad puede progresar rápidamente, causando síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock séptico, acidosis metabólica irreversible y trastornos de la coagulación en cuestión de días. Algunos pacientes comienzan con síntomas leves sin fiebre. La mayoría de los pacientes tienen un buen pronóstico, mientras que unos pocos se vuelven críticos y a veces fatalmente enfermos…" [95]

2.2.12.- Medidas preventivas

El 14 de marzo del 2020, ante la propagación y proliferación imparable y exponencial del COVID-19 la Organización Mundial de la Salud publicó una serie de recomendaciones a fin de concientizar a la población mundial. El propósito fundamental de estas advertencias fue contener y mitigar la aceleración de los contagios. Dentro de las recomendaciones preventivas se mencionan:

- *Lavarse frecuentemente las manos con agua y jabón, o con un desinfectante de manos a base de alcohol. La Organización Mundial de la Salud sugiere soluciones antisépticas para manos en las que contienen el etanol o isopropanol, peróxido de hidrógeno y glicerol.*
- *Al toser o estornudar, cubrirse la boca y la nariz (dejando salir el aire adecuadamente, para así no aumentar la presión al interior de las vías respiratorias); con un pañuelo; desechar o lavar inmediatamente para evitar contaminar más superficies o con la fosa del codo.*
- *Mantener - al menos un metro (3 pies) de distancia- respecto a otras personas, -particularmente aquellas que tosan, estornuden y tengan fiebre-Si no se es posible, usar cubrebocas o mascarillas ya sean quirúrgicas o de tela.*
- *Evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca.*
- *Permanecer en casa si presenta síntomas leves como cefalea o rinorrea leve hasta que se recupere, si se encuentra en zonas donde se está propagando el virus, o si ha tenido contacto con una persona infectada en los últimos 14 días.*
- *Consultar con el médico en caso de fiebre, tos y dificultad para respirar, llamando con antelación si se encuentra en zonas donde se está propagando el virus, o si ha tenido contacto con una persona infectada en los últimos 14 días, para que se tomen medidas para evitar que otros pacientes se contagien.*
- *Evitar el contacto sin protección con animales de granja o salvajes.*
- *Evitar el consumo de alimentos poco cocinados o crudos, provenientes de animales.* [103]

2.2.13.- Vacunas y antivirales

A finales de 2020, a nivel mundial comenzaron las campañas de vacunación masiva priorizando a los más vulnerables. En enero de 2021, la Agencia Europea de Medicamentos aprobaba el uso de dos vacunas, la Comirnaty de Pfizer-BionTech y COVID-19 Vaccine de Moderna. Hay ocho vacunas diferentes aprobadas en el resto del mundo, 19 se encuentran en fase I de ensayos clínicos, 18 en fase I/II, 5 en fase II, 6 en fase II/III y 15 en fase III.[104] Se mencionan a continuación las vacunas que actualmente han sido aprobadas a nivel mundial y que ya han sido incluidas en los programas masivos de vacunación:

- Moderna, Inc. (COVID-19 Vaccine, mRNA-1273)
- Pfizer/BioNTech. Comirnaty (BNT162b2)
- Oxford Vaccine Group/AstraZeneca. ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)
- Janssen Vaccines & Prevention B.V./Johnson & Johnson. Ad26.COV2.S
- Novavax. NVX-CoV2373
- Gam-COVID-Vac (Sputnik V)

[103] Organización Mundial de la Salud (OMS) (ed.). «Nuevo coronavirus (2019-nCoV): orientaciones para el público». www.who.int. Archivado desde el original el 14 de marzo de 2020. Consultado el 2 de marzo de 2021.
[104] Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. [citado 02 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines

Capítulo 3

3.- Relación del Covid 19 y la Vitamina D

En este capítulo final, se mostrará la relación entre la vitamina D y el covid-19, según estudios de expertos; unos que afirman que existe tal relación, otros que sostienen que aún no hay pruebas contundentes para dar por sentado dicha relación.

Es necesario, y considerando la vertiginosidad de los acontecimientos poder detallar una actualización general, cercana a la elaboración final de este trabajo.

Según el "Covid-19 Weekly Epidemiological Update", publicación mensual de la Organización Mundial de la Salud, con fecha 09 de mayo del corriente 2021, informa que se están registrando los índices más altos de fallecimientos desde el comienzo de la pandemia. Siendo una trayectoria ascendente en la región de Asia Sudoriental, con un foco muy marcado en India.

No solo se van corriendo los focos rojos de contagios y fallecimientos, sino que ahora las autoridades sanitarias, científicos y empresarios del sector farmacéutico han puesto la vista y de forma más *acuciante*, en las variantes del SARS-CoV-2, los nuevos factores de transmisibilidad, la presentación clínica y la gravedad, y qué medidas públicas sanitarias deben ser implementadas.[105]

La elaboración acelerada de componentes binarios y de mono dosis de vacunas, los programas nacionales de vacunación, las medidas restrictivas a nivel internacional ante brotes de segunda y tercera ola, la inmunidad poblacional masiva esperada versus la realidad, la efectividad de las vacunas, los organismos territoriales de autorización, la compleja logística de distribución, la escases o imposibilidad de algunos países versus el sobre stock de otros, son por hoy lo que ocupa prioritariamente las agendas gubernamentales de todo el mundo.

[105] World Health Organization. (2021). COVID-19 weekly epidemiological update, 11 May 2021. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/341329

Durante el transcurso de esta pandemia por COVID-19 a nivel mundial, unos de los tópicos más citados en la literatura científica es el reforzamiento del sistema inmune como una medida, en términos de efectividad, de contención de este virus. El papel de la nutrición como modulador del sistema inmune a través de distintos nutrientes como las vitaminas (A, B6, B12, C, D, E y folatos), es bien conocido. Como así también elementos trazas como zinc, hierro, selenio, magnesio, cobre y ácidos grasos ω3.

Uno de estos estudios retrospectivos realizado en Reino Unido [106], muestra que los países con clima más soleado, situados en latitudes bajas, sus pobladores tienen bajas concentraciones de vitamina D, con altos perfiles de deficiencia de esta vitamina. Estos resultados quedaron en concordancia con la mayor agresividad que ha tenido esta pandemia, particularmente en España y el norte de Italia al inicio de la propagación. Una situación distinta se observa en pases del norte de Europa, en donde la exposición solar es baja, los niveles séricos de vitamina D son mayores.

Para Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. en su articulo "*Does Vitamin D Deficiency Increase the Severity of COVID-19*?" - ¿La deficiencia de vitamina D aumenta la gravedad de COVID-19?, señalan:

> *"…Dado que la severidad de la infección por Covid19 está determinada por la presencia de neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda grave, miocarditis, trombosis microvascular y alteración de citoquinas y que los linfocitos T reguladores (Tregs) proporcionan una defensa fundamental en los procesos inflamatorios, se ha vinculado a la vitamina D como posible agente protector, puesto que los Tregs responden a los tratamientos con vitamina D. La deficiencia de vitamina D se asocia con un aumento de los episodios trombóticos, que se observan con frecuencia en pacientes con Covid19. Con estos antecedentes, se ha planteado que la suplementación con vitamina D podría ser una opción válida para disminuir los impactos de esta pandemia…"* [107]

[106] Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Anne Kenny R. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North- supports vitamin D as a factor determining severity. Aliment Pharmacol Ther. 2020; 51: 1434- 1437.

[107] Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. 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. Online ahead of print.

3.1.- Rol de la vitamina D en el COVID-19[108]

Un estudio retrospectivo en Bélgica [109] realizado en 186 pacientes con COVID-19, encontró que los niveles de 25-hidroxicolecalciferol eran más bajos que sus controles con otras patologías, presentando una deficiencia de Vitamina D en pacientes infectados con SARS-CoV-2. Este estudio concluye que la deficiencia de esta vitamina es un potencial factor de riesgo para esta infección y sobre todo en el sexo masculino.

Un estudio realizado en Suiza sobre 1.404 pacientes [110] también reportó niveles más bajos de 25-hidroxi vitamina D en los que mostraban un PCR positivo para SARS-CoV-2, que los que eran negativos.

Sin embargo, un estudio en el UK Biobank [111] que realizó regresiones logísticas uni y multivariadas de 348.598 pacientes entre 37 a 73 años, encontró una asociación univariada vitamina D-COVID-19 que no se mantuvo al ajustar factores de confusión, y por lo tanto rechazan una posible vinculación.

Estos estudios podrían sugerir débilmente una vulnerabilidad de pacientes con deficiencia o insuficiencia de vitamina D para infectarse por SARS-CoV-2. Otros estudios han propuesto la relación entre los niveles bajos de vitamina D y obesidad [111], hipertensión [112] y diabetes [113], estas relaciones no se han probado. Se evidencia una superposición de que estos pacientes con mayor riesgo de COVID-19 no se ha comprobado de forma definitiva su relación con deficiencia de vitamina D.

---

[108] Moreno Piedrahita Hernández F, Flores Sacoto K. Rol de la vitamina D en el COVID-19. July 2020 DOI:10.13140/RG.2.2.22786.50880 Report number: FM-REC28-15072020Affiliation: Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/342975240_Rol_de_la_vitamina_D_en_el_COVID-19 (Recuperado el 08 de junio 2021)

[109] De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence of two pandemics. medRxiv. enero 2020:2020. 05.01.20079376. doi:10.1101/2020.05.01.20079376

[110] D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. Nutrients. 2020;12(5):1359. doi:10.3390/nu12051359

[111] Hastie CE, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2020;14(4):561–565. doi:10.1016/j.dsx.2020. 04.050

[112]. Yao Y, Zhu L, He L, et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. Int J Clin Exp Med. 2015;8(9): 14977–14984. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628980.

[113]. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 par ticipants. Eur J Epidemiol. 2013;28(3):205–221. doi:10.1007/s10654-013-9790-2

En el 2006, un estudio poblacional de salud y nutrición en USA (NHANES) [114] reportó un 41% de deficiencia de vitamina D. Otro estudio transversal en 107 mujeres calculó que los factores de riesgo para esta deficiencia eran: falta de ingesta de leche, falta de ingesta de pescado y la falta de exposición solar. [115]

Al respecto las guías norteamericanas [116,117] recomiendan reforzar el consumo de estos alimentos, fuentes de vitamina D:

- Pescado, sobre todo los grasos como atún, caballa o salmón y sus aceites.
- Hígado de res.
- Leche y yogurt fortificados con vitamina D.
- Queso, margarina y huevos (sobre todo la yema).
- Champiñones expuestos a luz ultravioleta (UV).
- Cereales, soja, naranja.

Sobre la exposición solar un estudio español [118] recomienda exponerse directamente al sol durante 10 a 20 minutos en días claros, esto ayudaría a sintetizar el equivalente a una dieta con 1.000 UI de vitamina D.

En una aproximación de estos primeros estudios citados, la evidencia expuesta presenta un riesgo de sesgo para la toma de decisiones, todos han sido estudios retrospectivos y no de intervención. Hasta ahora no existen pruebas clínicas para recomendar la administración de vitamina D como tratamiento o prevención eficaz de la infección por SARS-CoV-2. Por consiguiente, la evidencia es débil de que el déficit/insuficiencia de vitamina D modifique el curso clínico o evite el desarrollo de COVID-19. Ni tampoco que la exposición solar o la ingesta de alimentos con altos contenidos de vitamina D prevengan o generan inmunidad contra COVID-19.

---

[114] Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. Nutr Res. 2011;31(1):48–54. doi:10.1016/j.nutres.2010.12.001

[115] Alyahya KO. Poor dietary consumption and limited sun exposur e ar e risk factors for vitamin D deficiency in premenopausal Kuwaiti women: A cross-sectional study. Qatar Med J. 2020;2020(1):15. doi:10.5339/qmj.2020.15

[116] US Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011. doi:10.17226/13050

[117] U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. Dietary guidelines for americans 2015 - 2020. 8a ed. USA; 2015. https://health.gov/sites/ default/files/2019-09/2015-2020_Dietary_ Guidelines.pdf.

[118] Serrano M-A. Contribution of sun exposure to the vitamin D dose received by various groups of the Spanish population. Sci Total Environ. 2018;619–620:545–551. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.11.036

3.2.- Vitamina D en la época del COVID-19

En un estudio clínico realizado por Beatriz Oliveri, Investigadora Independiente CONICET (INIGEM), titulado Vitamina D en la época del COVID-19 [119], destaca la importancia que tiene la Vitamina D en el contexto pandémico actual, la incidencia que esta vitamina actúa en ciertas comorbilidades y los factores preventivos de niveles aceptables y los mecanismos de la Vitamina D implicados en la defensa del organismo contra las infecciones. Oliveri menciona los siguientes: favorece la indemnidad del epitelio respiratorio; estimula la inmunidad inmediata; modula la actividad de la inmunidad adaptativa; favorece la homeostasis de la oxidación y reducción celular; promueve el mecanismo de autofagia y participa en la regulación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS).

Oliveri, afirma, en relación a la indicación de suplementación con Vitamina D como terapia coadyuvante y/o preventiva en la actual pandemia del COVID-19 se basa en:

> *1- Todas las acciones de la VD son beneficiosas para combatir las infecciones virales.*
> *2- Se han iniciado investigaciones relacionadas con los mecanismos íntimos de dicha respuesta inmune que podrían interferir con los que utiliza el COVID-19 para la replicación viral.*
> *3- La asociación de hipovitaminosis D con mayor prevalencia de las enfermedades que son de riesgo para COVID-19: diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares.*
> *4- La alta incidencia de deficiencia de VD en el grupo de riesgo de adultos mayores. Los protocolos de suplementación con VD para la prevención de enfermedades respiratorias han demostrado resultados heterogéneos. Esta discordancia, podría deberse a varios factores: enrolamiento de sujetos con niveles altos de VD, utilización de dosis bajas y falta de medición de niveles de 25OHD basales.* [119]

En refuerzo y ampliando lo anterior, un estudio reciente de 25 protocolos de suplementación de Vitamina D comparados con placebo con 10.993 sujetos (0-95 años) de 15 países, concluyó que la suplementación con Vitamina D puede prevenir enfermedades respiratorias agudas e identificaron que el beneficio mayor en individuos que tenían deficiencia de esta vitamina, era utilizando la Vitamina D3 diaria o semanal. [120]

---

119 Oliveri, M. B.; Vitamina D en la época del COVID-19; Centro de Osteopatías Médicas; Osteoporosis y enfermedades óseas; 6-2020; 1-6. Disponible en https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/113491 (Recuperado el 08 de junio 2021)
120 Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: Individual participant data meta-analysis. Health Technol Assess. 2019,23:1-44

Oliveri, concluye:

> *"...La Vitamina D posee propiedades antivirales, antiinflamatorias y de protección pulmonar. La hipovitaminosis D se asocia con mayor prevalencia de las enfermedades que son de riesgo para COVID-19: diabetes, hipertensión, enfermedades cardio-vasculares; y presenta alta incidencia en el grupo de riesgo de adultos mayores. Actualmente se encuentran en curso diferentes protocolos de investigación de medicaciones y vacunas para el COVID-19. Mientras tanto, la administración de Vitamina D, en dosis indicadas por el médico para alcanzar niveles de 25OHD mayores a 40-50ng/ml podrían ser una medida coadyuvante y/o preventiva en la pandemia del COVID..."* [119]

3.3.- La alimentación en tiempos de COVID-19 [121]

Una de las medidas globales más extendidas en esta pandemia del COVID-19, y basadas en las recomendaciones de la OMS para controlar esta enfermedad, han sido y siguen siendo la instauración de cuarentenas prolongadas o intermitentes. Éstas están proporcionalmente ligadas al nivel de contagios por circulación comunitaria y por derivación, de los fallecimientos. Esta situación de aislamiento ha provocado cambios profundos en el estilo y hábitos de vida.

El confinamiento, y en ocasiones estricto, ha corrido el abanico de actividades extramuros a intramuros, en otras palabras, el "quedarse en casa". El trabajo y la educación en línea ya es una nueva normalidad. Pero también las actividades físicas al aire libre han disminuido de forma drástica. Esto también ha cambiado los hábitos de alimentación, no solo en la forma de adquirirlos sino cómo y qué se consume.

Se ha podido comprobar que una buena alimentación incide directamente en el sistema inmune y que el consumo de alimentos saludables altos en proteínas, bajos en azúcar y grasas saturadas y a su vez fuentes de compuestos bioactivos, pueden prevenir la incidencia de las enfermedades no transmisibles.[121]

---

121 Fernández A, Agnetti C, Baez J, Caetano da Silva Lannes S, Medrano A. La importancia de los alimentos en tiempos de COVID-19. 2020. www.piblitec.co ISSN 0325-3384. Revista de divulgación científica LA ALIMENTACIÓN LATINOAMERICANA Nº 349. Pags. 6 – 23. Disponible en http://alaccta.org/revista-la-alimentacion-latinoamericana-n349 (Recuperado el 08 de junio 2021)

Ya se ha comprobado en creces que la desnutrición puede comprometer de forma prolongada y marcada la respuesta inmune, alterar la regeneración y la función celular, lo que favorece una mayor propensión a infección. Existe un eje intestino-pulmón (por medio de un diálogo bidireccional entre la microbiota intestinal y pulmonar) demostrándose en varios estudios [122] que las infecciones respiratorias están asociadas con un cambio en la composición de la microbiota intestinal.

La microbiota intestinal secreta metabolitos y señales inmuno-moduladoras, como los ácidos grasos de cadena corta (butirato, acetato y propionato) y los ácidos biliares secundarios que son secretados por bacteriodes, lactobacilos y bifidobacterias en el intestino, y se unen a células innatas como células dendríticas (DC) y macrófagos a través de receptores, modulando el metabolismo y sus funciones.

Un estudio realizado en el 2020 por Dhar y Mohanty en *"Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications"* - Microbiota intestinal y Covid-19: posible vínculo e implicaciones- exponen:

> *"…Una dieta rica en fibra no sólo cambia la microbiota intestinal sino también la microbiota pulmonar, teniendo efecto sobre la inmunidad pulmonar. La microbiota intestinal puede sufrir la llamada "disbiosis de la microbiota", esta alteración ha sido asociada con varias enfermedades, como la diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular…"* [123]

La actual situación de pandemia ha provocado un aumento en el interés por parte de los consumidores. La evidencia epidemiológica y clínica existente ha demostrado un vínculo entre el consumo de alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, granos integrales) que provee una variedad de beneficios para la salud, relacionados con la presencia de vitaminas y fitoquímicos en estos alimentos que actúan como ingredientes bioactivos. [124]

---

[122] Slauch, J. M. (2011). How does the oxidative burst of macrophages kill bacteria? Still an open question. Molecular Microbiology, 80(3), 580–583.

[123] Dhar, D., Mohanty, A. (2020). Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications. Virus Research, 258.

[124] Serafini, M., Peluso, I. (2015). Functional Foods for Health: The Interrelated Antioxidant and Anti-Inflammatory. Bentham Science, 6128, 6701–6715.

La incorporación de estos compuestos bioactivos, como estrategia ayudante, contribuyen en la prevención de la inflamación y el estrés oxidativo, y fortalecen el sistema inmunológico, así como el manejo de enfermedades e infecciones. [125] La nutrición es un factor crucial en la modulación de la homeostasis del sistema inmune. La incorporación de alimentos funcionales o suplementos alimenticios pueden mejorar las funciones inmunológicas que han demostrado efectividad para el tratamiento y prevención de infecciones virales. [126]

[125] Iddir, M., Brito, A., Dingeo, G., Fernandez Del Campo, S., Samouda, H., La Frano,M., Bohn, T. (2020). Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. Nutrients, 12, 1562.

[126] Jayawardena, R., Sooriyaarachchi, P., Chourdakis, M., Jeewandara, C., &Ranasinghe, P. (2020). Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 14, 367–382.

Fernández, Agnetti y otros, profundizan en su artículo ya citado, -*La importancia de los alimentos en tiempos de COVID-19*-, las bondades y beneficios tanto de probióticos, fitoquímicos, fibra dietaría, oligoelemetos, y los ácidos grasos omega-3, enfatizando la importancia de las vitaminas, en particular la Vitamina D:

> *"…Las vitaminas A, B6, B12, C, D, E y ácido fólico, y los oligoelementos como el zinc, el hierro, el selenio, el magnesio y el cobre, desempeñan funciones importantes y complementarias en el apoyo a los sistemas inmunes innato y adaptativo. Las deficiencias o el estado subóptimo en los micronutrientes tienen efecto negativo sobre las funciones del sistema inmune, haciéndolo ineficaz, pudiendo disminuir la resistencia a la infección. Excepto la vitamina E y el magnesio, a cada uno de estos micronutrientes se le han otorgado declaraciones de propiedades saludables en la Unión Europea por contribuir a la función normal del sistema inmune. Particularmente, se han reportado estudios clínicos sobre alimentación durante enfermedades virales con énfasis en infecciones respiratorias, en los que se mostró que las vitaminas A y D presentan un potencial beneficio, especialmente en poblaciones deficientes. La vitamina D puede reducir las tasas de replicación viral, y reducir la inflamación que daña los pulmones mediante la disminución de las concentraciones de citoquinas pro-inflamatorias y aumento de las citoquinas anti-inflamatorias. Además, esta vitamina tiene gran potencial como terapéutico, debido a que desempeña un papel importante en el control de las enfermedades cardiometabólicas. La deficiencia de vitamina D en las personas mayores parece estar relacionada con el número de casos de hospitalización por COVID-19, por lo que se recomienda que las poblaciones de riesgo consuman 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), el principal metabolito de la vitamina D. Estudios informan una asociación entre las concentraciones sanguíneas bajas de 25 (OH) D y la susceptibilidad a infecciones respiratorias. De acuerdo con estos resultados, varios meta-análisis recientes han concluido que la suplementación con vitamina D puede reducir el riesgo de infecciones del tracto respiratorio en niños y adultos. La vitamina D dispone de receptores específicos en algunas células, como los linfocitos y macrófagos, que son necesarios para ejercer sus funciones y son células encargadas de la inmunidad celular de nuestro cuerpo. Se recomienda aumentar en la dieta productos vegetales y animales que contengan vitamina D, como por ejemplo pescados azules, hongos y champiñones, así como también algunos alimentos lácteos…"*[121]

Para concluir Fernández, Agnetti y otros, revelan números globales alarmantes que ponen en correcta perspectiva la importancia de una nutrición apropiada, sea por alimentos saludables o por medio de suplementos, y complejos vitamínicos, y las consecuencias directas de dietas desequilibradas, la incidencia del COVID-19 en los grupos inmunodeprimidos y el incremento de los factores de riesgo:

> *"… Según la OMS, estimaciones recientes indican que 3000 millones de personas o más no pueden permitirse una dieta saludable. Cifras del año 2019 indicaban que alrededor de 191 millones de niños padecían retraso del crecimiento o emaciación, otros 38 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso. La obesidad en adultos es una pandemia mundial, con 600 millones de personas obesas y dos mil millones con sobrepeso debido a dietas desequilibradas, que también se asocian con diabetes, cáncer y enfermedades cardiovasculares, que comprometen la salud inmunológica. Hoy en día, las personas inmunodeprimidas y desnutridas en todo el mundo están sufriendo en forma desproporcionada las consecuencias letales del COVID 19. Dietas adecuadas mediante el consumo de nutrientes específicos a partir de alimentos naturales o procesados pueden reducir estas cifras, junto con el control de otros factores de riesgo como la inactividad física, el consumo de alcohol y tabaco (OMS, 2020). Frente a esta situación, los investigadores del área de ciencia y tecnología de alimentos deben trabajar junto con los gobiernos, los organismos de regulación alimentaria y la industria de alimentos para favorecer el desarrollo de alimentos saludables, ricos en proteínas, bajos en azúcar y grasas saturadas y que a su vez sean fuente de compuestos bioactivos. Alimentos que sean vistos como "libres de culpa" y "convenientemente nutritivos" con el fin de superar el hambre y la desnutrición, y que a la vez disminuyan el riesgo de enfermedades no transmisibles y aumenten las defensas del sistema inmune, lo que traerá resultados directos sobre los sistemas de atención médica, reducirá los costos en salud y ayudará a atenuar una posible próxima pandemia con personas más saludables… "*[121]

3.4.- Recomendaciones nutricionales para pacientes hospitalizados con infección respiratoria grave sospechosa o confirmada por COVID-19.[127] El requerimiento de la vitamina D.

Ya está más que estudiado y más que difundido, la malnutrición se encuentra ampliamente descrita y se puede resumir en: lenta cicatrización, inmunidad alterada, aumento de la mortalidad, mayores estancias hospitalarias y de los costos directos e indirectos de la atención en salud. En particular, de pacientes con patologías respiratoria aguda, demandan un mayor aporte de energía dada con condición catabólica, o metabolismo destructivo, como proceso que produce la energía necesaria para toda la actividad que tienen lugar en las células. Las células descomponen moléculas grandes (hidratos de carbono, proteínas y grasa) para liberar energía. [128]

---

[127] Vásconez-García AE, Moyón-Constante MA. Recomendaciones nutricionales para pacientes hospitalizados con infección respiratoria grave (IRAG) sospechosa o confirmada por COVID-19. Rev Colomb Cir. 2020;35:244-9/Especial COVID-19. https://doi.org/10.30944/20117582.654

[128] Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2019;38:48-79

Se ha estudiado y documentado que el porcentaje de complicaciones es mayor en pacientes malnutridos en un 27%, diferente a 16,8 % de incidencia en "los bien nutridos". [129] También, en pacientes desnutridos la mortalidad se incrementa en 8% y la estancia hospitalaria hasta 3 días.[130]

Para Vásconez-García y Moyón-Constante, ya citados, la atención nutricional del paciente hospitalizado debe centrarse en el siguiente modelo: [127]

- Tamizaje nutricional (identificación del riesgo)
- Valoración nutricional (diagnostico nutricional)
- Implementación de la terapia nutricional especializada
- Monitoreo y seguimiento al plan nutricional
- Plan de egreso hospitalario con manejo nutricional, que incluye la educación nutricional para el paciente y su familia.

La iniciativa Liderazgo Global en Desnutrición (GLIM), integrada por las principales sociedades científicas a nivel global relacionadas con la nutrición clínica, ha establecido unos parámetros únicos que pueden ser útiles para detectar pacientes en riesgo de desnutrición, mejorar su atención y prevenir la aparición de otras enfermedades [131] y que requiere un criterio fenotípico y etiológico, para el diagnóstico de desnutrición. [132]

Los peores resultados clínicos se han visto en pacientes que tienen compromiso nutricional y, en oposición, el soporte nutricional ha reducido complicaciones y mortalidad. Cuando la infección por COVID-19 se acompaña de náuseas, vómito y diarrea impide la absorción de nutrientes. Al revisar las infecciones por influenza [133], entre los factores asociados a mortalidad están el tipo del virus, la malnutrición, las infecciones adquiridas en el hospital, la insuficiencia respiratoria y los infiltrados en la radiografía del tórax.

---

[129] Waitzberg D, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital Malnutrition: The Brazilian National Survey (IBRANUTRI): A Study of 4000 Patients. Nutrition. 2001;17:573-80.

[130] Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. Clin Nutr. 2003;22:235-9.

[131] Geriatricarea. Nuevo consenso internacional para diagnosticar el grado de desnutrición. Diciembre, 2019. Disponible en: https://www.geriatricarea.com/2019/12/27/ nuevo-consenso-internacional-para-diagnosticar- el-grado-de-desnutricion/

[132] Lobatón E. Malnutrición hospitalaria: etiología y criterios para su diagnóstico y clasificación Rev. Nutr. Clin. Metab. 2020;3(1):xx. Publicado en línea: 9 de noviembre de 2019. https://doi.org/10.35454/rncm.v3n1.019.

[133] Reyes L, Arvelo W, Estevez A, Gray J, Moir JC, Gordillo B, et al. Population-based surveillance for 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in Guatemala, 2009. Influenza Other Respir. Viruses. 2010;4:129-140.

Dentro del modelo sugerido por Vásconez-García y Moyón-Constante, y en particular lo relacionado con la implementación de la terapia nutricional especializada, destacan como recomendación:

> *"…Los pacientes malnutridos deberían optimizar su estado nutricional, idealmente por consejería dietética por un profesional idóneo…"* [127]

A su vez, Vásconez-García y Moyón-Constante, recomiendan con un grado de énfasis de importancia:

> *"…Se debe suplementar vitamina A, B, C, D, zinc, selenio, hierro y ácidos grasos omega 3, pues han demostrado beneficio en este tipo de pacientes. La deficiencia de vitamina D ha sido asociada a mayor susceptibilidad de infección por el coronavirus y mayor severidad en la población afectada. La vitamina A es llamada "anti-infecciosa" dado que muchas defensas corporales contra las infecciones dependen de su suplencia adecuada; esto se ha visto en varias infecciones virales como VIH, diarrea y sarampión. Las vitaminas A y C podrían ser apropiadas porque han demostrado propiedades antivirales y antimicrobianas, lo cual es importante para disminuir el riesgo de neumonía. Diversos estudios han sido conducidos en China acerca de la infusión de vitamina C para tratar el COVID-19 (https://clinicaltrials.gov/ct2/ show/NCT04264533). Las vitaminas C y D probablemente trabajan juntas para minimizar la incidencia, así como para tratar la infección. Los betacarotenos son antioxidantes, por lo que parece ser una buena opción suplementarlos; se encuentra en zanahorias, zapallo y espinacas…"* [127]

3.5.- Necesidad de un régimen dietético en tiempos de COVID-19 [134]

En los tiempos actuales, y esto es tiempos de pandemia, no existe un régimen dietético que haya demostrado fehacientemente la posibilidad de disminuir el riesgo de infección por el SARS-CoV-2 y sus complicaciones nefastas, sin embargo, hay evidencia sólida sobre ciertos elementos nutricionales, esto es: vitaminas, oligoelementos, probióticos y nutracéuticos que pueden proveer al organismo recursos que mejorarían la respuesta del sistema cardiovascular, respiratorio e inmunológico ante la infección, en cuanto se los adopte como parte de una dieta. [135]

---

[134] Betancourt J. L., Maldonado J. D., Bejarano M. E. Necesidad de un régimen dietético en tiempos de COVID-19. Revisión. Disponible en http://cardiolatina.com/wp-content/uploads/2020/05/Necesidad-de-un-r%C3%A9gimen-diet%C3%A9tico-en-tiempos-de-COVID-192. (Recuperado el 08 de junio 2021).

[135] Jayawardena, R., Sooriyaarachchi, P., Chourdakis, M., Jeewandara, C., Ranasinghe, P., (2020) Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. Diabetes Metab Syndr.16; 14(4):367-382. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.015.

La importancia de preservar el estado nutricional y prevenir o tratar la desnutrición y la malnutrición tiene el potencial de reducir las complicaciones y los resultados negativos en pacientes con riesgo nutricional que podría padecer la infección por COVID-19. Esta enfermedad puede ir acompañada de náuseas, vómitos y diarrea, lo que perjudica la ingesta y absorción de alimentos, por lo que un balanceado estado nutricional es una ventaja. [134]

Las cuarentenas a nivel global, han provocado cambios drásticos en los hábitos cotidianos, por ejemplo, la interrupción de la rutina de trabajo ha traído aburrimiento, asociado a una mayor ingesta de energía: grasas, carbohidratos y proteínas. [136]

Durante la cuarentena, escuchar o leer continuamente sobre la pandemia sin interrupción resulta estresante. En consecuencia, el estrés empuja a las personas a comer en exceso, principalmente buscando alimentos reconfortantes azucarados.[137] Este consumo especifico de alimentos se define como antojo de alimentos, como concepto multidimensional que incluye procesos emocionales (deseo intenso de comer), conductuales (búsqueda de alimentos), cognitivos (pensamientos sobre alimentos) y fisiológicos (salivación).[138]

La ansiedad por los carbohidratos y su consumo final, alientan la producción de serotonina que a su vez tiene un efecto positivo en el estado de ánimo. En cierto sentido, los alimentos ricos en carbohidratos pueden ser una forma de automedicación antiestrés. Este hábito de nutrición poco saludable podría aumentar el riesgo de desarrollar obesidad que, además de ser un estado crónico de inflamación, a menudo se complica por enfermedades cardíacas, diabetes y enfermedades pulmonares que han demostrado un aumento en el riesgo de las complicaciones más graves de COVID-19.[139]

---

[136] Moynihan, A., Van., Igou, E., Wisman, A., Donnelly, A., Mulcaire. (2015 Apr) Eaten up by boredom: consuming food to escape awareness of the bored self. Front Psychol. 2015; 6:369. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00369. eCollection 2015.

[137] Yılmaz, C., Gökmen, V. (2020 Feb) Neuroactive compounds in foods: occurrence, mechanism and potential health effects. Food Res Int.2020; 128:108744. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108744. Epub 2019 Oct 31.

[138] Rodríguez-Martín, B., Meule, A. (Jan 22) Food craving: new contribution son its assessment, moderators, and consequences. Front Psychol.2015; 6:21. Doi 10.3389/fpsyg.2015.00021.

[139] Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S. et al. (2020 Mar 13) Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death inpatients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020.https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994

Existe una alta prevalencia de obesidad en el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que requiere ventilación mecánica invasiva. El estrés relacionado con la cuarentena también provoca trastornos del sueño que a su vez empeoran el estrés y aumentan la ingesta de alimentos, lo que da lugar inexorablemente a un círculo vicioso peligroso.[134]

Con base a lo previamente detallado y observado, coexiste una relación directa entre la nutrición y la susceptibilidad a COVID-19. Haciendo foco en la dieta occidental, ésta tiene altos contenidos de ácidos grasos saturados que provocan la activación crónica del sistema inmune innato y la inhibición del sistema inmune adaptativo.

El consumo excesivo de ácidos grasos saturados puede inducir un estado lipotóxico y activar el sistema inmune innato, desencadenando la activación de vías de señalización inflamatoria canónica que producen mediadores proinflamatorios y otros factores del sistema innato.[140] Esto es relevante para los pacientes con COVID-19 debido a la alta tasa de infección entre las células epiteliales alveolares pulmonares y la implicación de la inflamación del tejido pulmonar y el daño alveolar en la enfermedad.[141]

Un estudio que involucró 18 países de 5 continentes y 135.355 pacientes demostró, que un alto consumo de carbohidratos se asoció con un mayor riesgo de mortalidad total.[142] Por lo tanto, se hace indispensable recomendar abstenerse de comer alimentos con alto contenido de grasas saturadas y azúcar y, en su lugar, consumir grandes cantidades de fibra, granos integrales, grasas insaturadas y antioxidantes para aumentar la función inmune.[143]

---

[140] Tashiro, H., Takahashi, K., Sadamatsu, H., Kato, G., Kurata, K., Kimura, S., Sueoka-Aragane, N. (2017 Jun) Saturated fatty acid increases lung macrophages and augments house dust mite-induced airway inflammation in mice fed with high-fat diet. Inflammation. 40, 1072–1086. doi.org/10.1007/s10753-017-0550-4

[141] Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L.,Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., Wang, F.S. (2020 Apr) Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir. Med. 8, 420–422. doi.org/10.1016/S2213-2600 (20)30076-X.

[142] Dehghan, M., Mente, A., Zhang, X., Swaminathan, S., Li, W., Mohan, V., et al. (2017 August) Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. Lancet 2017; 390(10107):2050-2062. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32252-3.

[143] Connaughton, M., McMorrow, A., McGillicuddy, F., Lithander, E., Roche, H.M. (2016 May) Impact of anti-inflammatory nutrients on obesity-associated metabolic inflammation from childhood through to adulthood. Proc. Nutr. Soc. 75, 115–124. doi.org/10.1017/S0029665116000070.

Betancourt, Maldonado y Bejarano en su artículo, Necesidad de un régimen dietético en tiempos de COVID-19, sugieren una lista de prebióticos, vitaminas, minerales (oligoelemtos), ácidos grasos poliinsaturados y nutracéuticos contenidos en alimentos y otras fuentes con efectos beneficiosos que abarcan de forma holística al individuo para una salud óptima, y sobre todo respecto a su sistema cardiovascular, respiratorio e inmunológico. En esta línea de investigación señalan la importancia de la incorporación de la vitamina D:

> *"…La incorporación de la vitamina D por medio de la producción natural con exposición de la piel a la luz solar, o contenida en el salmón rosado, macarela, trucha, sardina, avena quaker, yema de huevo, leche baja en grasas y jugo de naranja entre otros, mejora la respuesta a las infecciones, la repuesta del sistema inmunológico, la función endotelial, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedades autoinmunes, y reducir la gravedad de COVID-19 al suprimir la tormenta de citoquinas…"*[134]

Para concluir este último capítulo, Robles y Fariñas, en su artículo *Alimentación sin bulos en el COVID-19* [144], desmitifican algunas creencias populares erróneas sobre lo que previene contra el COVID-19, en este punto observan las cualidades reales de la vitamina D en el contexto actual de pandemia:

> *"…La vitamina D tiene un efecto inmunomodulador. A nivel clínico, existen trabajos basados en revisiones sistemáticas y metanálisis donde se llegó a la conclusión de que la suplementación con vitamina D en la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas en general y respiratorias en particular (gripe, infecciones neumocócicas, etc), podría tener un papel significativo. En un estudio de revisión sistemática y metanálisis que incluía un total de más de 11.000 pacientes con edades comprendidas entre los 0 y 95 años, se concluyó que los suplementos de vitamina D reducían en un 12% el riesgo de infección respiratoria en todos los pacientes. En definitiva, existe evidencia científica y clínica de que la suplementación con vitamina D puede ejercer un efecto beneficioso sobre las infecciones respiratorias en particular. Sin embargo, no existe ningún artículo o ensayo clínico que avale su administración a pacientes con Covid-19. La observación de que muchos de los pacientes graves con Covid-19 tienen deficiencia de vitamina D, podría corresponderse con un sesgo, ya que una parte muy importante de la población presenta niveles bajos de esta vitamina (sobre todo a nivel de "insuficiencia" más que de "deficiencia")…"*[144]

[144] Robles, B., Fariñas, F. ALIMENTACIÓN SIN BULOS EN EL COVID-19. Sociedad española de endocrinología y nutrición. Disponible en https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos. (Recuperado el 08 de junio 2021)

Conclusión

Se han expuesto una serie de trabajos y ensayos científicos de una variedad de autores, entornos y disciplinas que demuestran puntos de vista concordantes, en algunos casos y discordante en otros, en la relación a las funciones de la vitamina D en el contexto actual del COVID-19. En este contraste se puede afirmar que, al día de la fecha, junio del 2021, no existe un estudio que demuestre de forma contundente que la vitamina D está vinculada directamente a la prevención contra el COVID-19.

Se ha demostrado que la alta prevalencia de la deficiencia de la vitamina D plantea un reto entre los factores coadyuvantes de los pacientes con COVID-19, tanto en la contribución de los mecanismos fisiopatólogicos de tipo inmunitario como en las ventajas terapéuticas, su reposición deberá incluirse en las medidas de prevención y tratamiento de esta enfermedad. [145]

Actualmente, no se encuentran estudios contundentes que indiquen si la vitamina D puede prevenir una infección con coronavirus. Sin embargo, por todo lo expuesto, es poco probable que la vitamina D adicional tenga un efecto preventivo contra las infecciones con resfriado común, el goteo nasal y los virus de la gripe. Esto se aplica al menos a las personas con niveles normales o moderadamente reducidos de vitamina D en sangre. Por lo tanto, si hay una deficiencia grave, el sistema inmunitario debería beneficiarse del tratamiento con vitamina D. [146]

La falta de ensayos que indiquen un posible papel beneficioso de la suplementación con vitamina D en pacientes de COVID-19, no permite, y por prudencia, aconsejar su administración de forma sistemática. El carácter liposoluble de esta vitamina tiene cierto riesgo de toxicidad, por lo que su uso de forma sistemática en pacientes sin una previa determinación de sus niveles, podría ser perjudicial. [144]

---

[145] Méndez-Romero YC. Vitamina D en el paciente con COVID-19. Med Int Méx. 2020; 36 (Suplemento 4): S31-S33. htt ps : //doi.org /10.24245 /mim .v36id.4971

[146] Moixner, J. (2020). Unterstützt Vitamin D das Immunsystem gegen Corona und anderen Viren?. Disponible en: https://www.medizin-transparent.at/vitamin-d-und-das-immunsystem-was-stimmt

En un recorrido de este trabajo se enfatiza la importancia de la vitamina D, como un aliado importante contra la gravedad por COVID-19, y como se ha expuesto puede disminuir el riesgo o la gravedad de infecciones del aparato respiratorio, incluida las infecciones virales. Se ha demostrado un creciente interés entre toda la comunidad médica y científica, en los beneficios de esta hormona y como participa activamente en las respuestas de los sistemas inmunes innatos y adaptativos, [147] como así también, contar con niveles óptimos de vitamina D ayuda a reducir la gravedad de la enfermedad, y por derivación, evitar la hospitalización y mortalidad.

A nivel global, muchas personas pueden tener bajos niveles de vitamina D durante los meses de otoño e invierno, cuando la luz solar es débil o limitada. Sin embargo, los adultos mayores y las personas de piel más oscura, son más vulnerables a tener niveles bajos de vitamina D, al no poder convertirla adecuadamente de los rayos UVB del sol. [147] Como se ha profundizado más estrechamente en el capítulo 3, y lo que compete a este trabajo, es la importancia nuclear de la nutrición en este contexto pandémico, y la relación con la vitamina D. Los alimentos que son enriquecidos con vitamina D ejercen un papel fundamental para ayudar a las personas a lograr un consumo óptimo de la misma.

A medida que la comunidad científica anticipa más conocimientos sobre el vínculo entre la vitamina D y COVID-19, se hace indispensable el consumo de suplementos diariamente, en particular en las personas que corren riesgos de tener alguna deficiencia. [147]

La nutrición por sí sola no puede prevenir enfermedades o infecciones, pero sí apoya y sustenta la respuesta inmunológica del cuerpo y puede acelerar la recuperación y mitigar la gravedad de los síntomas. Con base en la evidencia actual ante una pandemia, presumiblemente incontrolable hasta lograr una vacunación masiva y mundial, los expertos están de acuerdo que se deben lograr niveles adecuados de vitamina D en la población general, sin esto será imposible mantener la salud inmunológica y el riesgo de infección en esta pandemia por COVID-19, con las nefastas consecuencias, y de las que por seguro vendrán en un futuro no muy lejano.

[147] Pharmaceutical Solutions, The benefits of cholecalciferol (vitamin D3) for immune function. Cholecalciferol in clinical setting. Marzo, 2021. [2] Ilie, P.C., Stefanescu, S. & Smith, L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. Aging Clin Exp Res 32, 1195–1198 (2020). https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8.

Bibliografía

Adams J. S. and Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism. 2008; 4(2):80–90.

Alberts, Bruce; Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts y Peter Walters (2002). Molecular Biology of the Cell; Fourth Edition. New York and London: Garland Science. ISBN 0-8153-3218-1.

Alyahya KO. Poor dietary consumption and limited sun exposur e ar e risk factors for vitamin D deficiency in premenopausal Kuwaiti women: A cross-sectional study. Qatar Med J. 2020;2020(1):15. doi:10.5339/qmj.2020.15

Aranda Anzaldo, A. En la frontera de la vida: los virus. 2016. Cuarta Reimpresión. Fondo de Cultura Económica. México. ISBN 978-968-16-5787-1. Pags. 19 – 23.

Aura Herrera Martínez, Montserrat Viñals Torràs, Mª Concepción Muñoz Jiménez, Antonio Pablo Arenas de Larriva, Mª José Molina Puerta, Gregorio Manzano García, Mª Ángeles Gálvez Moreno y Alfonso Calañas-Continente. Encefalopatía metabólica secundaria a intoxicación por vitamina D. Nutr Hosp. 2015;31(3):1449-1451 ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ S.V.R. 318

Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Fresse E. Vitamin D deficiency: a global perspective. Arq Bras Endocrinol Metab 2006; 50 (4): 640-6.

Bárbara Santarosa, Lígia Araújo Vitamina D. International Life Sciences Institute Do Brasil, 2015. Consultado el 15 de febrero de 2021.

Bentley, R., Meganathan, R. (1982) Biosynthesis of Vitamin K (menaquinone). Bacteria, Bacteriological Reviews, 46 (3):241-280.

Betancourt J. L., Maldonado J. D., Bejarano M. E. Necesidad de un régimen dietético en tiempos de COVID-19. Revisión. Disponible en http://cardiolatina.com/wp-content/uploads/2020/05/Necesidad-de-un-r%C3%A9gimen-diet%C3%A9tico-en-tiempos-de-COVID-192. (Recuperado el 08 de junio 2021).

Bikle D. D. Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2008; 17(4):348–52.

Binkley N, Krueger D, Gemar D, and Drezner M.K. Correlation among 25-Hydroxy-VitaminD Assays. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1804-1808

Blanco y Blanco, Química Biológica (2012). «6-20». Ácido Nucleico. El Ateneo. p. 128. ISBN 9789500205757.

Breitbart M, Rohwer F (junio de 2005). «Here a virus, there a virus, everywhere the same virus?» Trends Microbiol 13 (6): 278–84. doi:10.1016/j.tim.2005.04.003. PMID 15936660

Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky S. Vitamin D. Invited Review. Am J Physiol 1999;277.

Canchaya, C., Fournous, G., Chibani-Chennoufi, S., Dillmann, M. L., Brüssow, H. (agosto de 2003). «Phage as agents of lateral gene transfer». Curr. Opin. Microbiol. 6 (4): 417-24. PMID 12941415. doi:10.1016/S1369-5274(03)00086-9.

Cantorna MT, Mahon B. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoinmune disease prevalence. Exp Bio Med 2004;229(11):1136-42.

Carbajal, A. (2013). Manual de nutrición y dietética. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid.

Carter John B., Saunders Venetia A. Virology: Principles and Applications. 2a edición. John Wiley & Sons Ltd, 2013. ISBN: 978-1-119-99143-4

Cascalho, M., Platt, J. L. «Novel functions of B cells.» Crit Rev Immunol. 2007;27(2):141-51.

Castro LCG de. O sistema endocrinológico vitamina D. Arq Bras Endocrinol Metab 2011; 55 (8): 566-75.

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización, 17 de abril 2020. INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA. 2020. DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN. SECRETARIA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO. MINISTERIO DE SALUD. GOBIERNO DE ESPAÑA.

Centro Nacional para la Información Biotecnológica, EE. UU. (ed.). «Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2». Archivado desde el original el 21 de marzo de 2020. Consultado el 21 de marzo de 2020.

Chiellini G, DeLuca HF. The importance of stereochemistry on the actions of vitamin D. Curr Top Med Chem 2011;11(7):840-59.

Connaughton, M., McMorrow, A., McGillicuddy, F., Lithander, E., Roche, H.M. (2016 May) Impact of anti-inflammatory nutrients on obesity-associated metabolic inflammation from childhood through to adulthood. Proc. Nutr. Soc. 75, 115–124. doi.org/10.1017/S0029665116000070.

Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. Clin Nutr. 2003;22:235-9.

D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. Nutrients. 2020;12(5):1359. doi:10.3390/nu12051359

Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. Nat Rev Cancer 2007;7(9):684-700.

Delgado Ortiz, M.I., Hernández Mujica, J.L. Los virus, ¿son organismos vivos? Discusión en la formación de profesores de Biología. 2015. Varona, Revista Científico-Metodológica, N°. 61, julio-diciembre, 2015. ISSN: 1992-8238. Págs. 1- 4.

De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence of two pandemics. medRxiv. enero 2020:2020. 05.01.20079376. doi:10.1101/2020.05.01.20079376

Dehghan, M., Mente, A., Zhang, X., Swaminathan, S., Li, W., Mohan, V., et al. (2017 August) Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. Lancet 2017; 390(10107):2050-2062. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32252-3.

Dhar, D., Mohanty, A. (2020). Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications. Virus Research, 258.

Ding, S. W., Voinnet, O. «Antiviral immunity directed by small RNAs.» Cell. 2007 Aug 10;130(3):413-26.

Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. [citado 02 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines

Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1a-hydroxylase in human brain. J Chem Neuroanatomy 2005;29:21-30.

Fernández A, Agnetti C, Baez J, Caetano da Silva Lannes S, Medrano A. La importancia de los alimentos en tiempos de COVID-19. 2020. www.piblitec.co ISSN 0325-3384. Revista de divulgación científica LA ALIMENTACIÓN LATINOAMERICANA Nº 349. Pags. 6 – 23. Disponible en http://alaccta.org/revista-la-alimentacion-latinoamericana-n349 (Recuperado el 08 de junio 2021)

Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. Nutr Res. 2011;31(1):48–54. doi:10.1016/j.nutres.2010.12.001

Freed EO (August 2015). «HIV-1 assembly, release and maturation». Nature Reviews. Microbiology 13 (8): 484-96. PMC 6936268. PMID 26119571. doi:10.1038/nrmicro3490.

Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women. J Steroid Biochem Mol Biol 2013; 136: 195-200.

Garnett, G. P. (febrero de 2005). «Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease». J. Infect. Dis. 191 Suppl 1: S97-106. PMID 15627236. doi:10.1086/425271. Consultado el 13 de septiembre de 2008.

Geriatricarea. Nuevo consenso internacional para diagnosticar el grado de desnutrición. Diciembre, 2019. Disponible en: https://www.geriatricarea.com/2019/12/27/ nuevo-consenso-internacional-para-diagnosticar- el-grado-de-desnutricion/

Ginde A. A. et al. 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(4):384–90.

Gómez de Tejada Romero MJ, Acciones extraóseas de la vitamina D. - Departamento de Medicina (Facultad de Medicina) - Universidad de Sevilla - Avda. Dr. Fedriani, s/n - 41009 Sevilla (España). Rev Osteoporos Metab Miner 2014 6; (Supl 1): S11-18

Gómez-Carballa, Alberto; Bello, Xabier; Pardo-Seco, Jacobo; Martinón-Torres, Federico; Salas, Antonio (10 2020). «Mapping genome variation of SARS-CoV-2 worldwide highlights the impact of COVID-19 super-spreaders». Genome Research 30 (10): 1434-1448. ISSN 1549-5469. PMC 7605265. PMID 32878977. doi:10.1101/gr.266221.120. Consultado el 16 de diciembre de 2020.

Goodpasture, E. W., Woodruff, A. M., Buddingh, G. J. (1931). «The cultivation of vaccine and other viruses in the chorioallantoic membrane of chick embryos.» Science 74, pp. 371-372. PMID 17810781

Goudsmit, Jaap. Viral Sex. Oxford Univ Press, 1998. ISBN 978-0-19-512496-5 ISBN 0-19-512496-0

Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. Altern Med Rev 2005;10(2):94-111.

Greer, S., Alexander, G. J. «Viral serology and detection.» Baillieres Clin Gastroenterol. 1995 Dec;9(4):689-721.

Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. J Clin Invest 1993;91:2552-5.

Hampson, A. W., Mackenzie, J. S. (noviembre de 2006). «The influenza viruses». Med. J. Aust. 185 (10 Suppl): S39-43. PMID 17115950. Consultado el 13 de septiembre de 2008.

Hastie CE, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2020;14(4):561–565. doi:10.1016/j.dsx.2020. 04.050

Hilleman, M.R. «Strategies and mechanisms for host and pathogen survival in acute and persistent viral infections.» Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Oct 5;101 Suppl 2:14560-6. Epub 2004 Aug

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(7):1911-30.

Holick MF. Evolution, biologic function, and recommended dietary allowances for vitamin D. Em: Vitamin D: physiology, molecular biology, and clinical applications. Totowa: Humana Press, 1999; p. 1-16.

Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004; 80 (6 Suppl): 1678S-88S.

Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-81. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. Rev Bras Reumatol 2010;50(1):67-80.

Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr 2004;79(3):362-71.

https://www.nutri-facts.org/es_ES/news/las-vitaminas-y-el-sistema-inmunitario---la-defensa-es-un-juego-.html

Iddir, M., Brito, A., Dingeo, G., Fernandez Del Campo, S., Samouda, H., La Frano,M., Bohn, T. (2020). Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. Nutrients, 12, 1562.

Institute of Medicine. Report Release: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, 2010.

International Osteoporosis Foundation. Invest in your bones. Bone Appétit − The role of food and nutrition in building and maintaining strong bones. 2006. Disponible en <http://www.iofbonehealth.org/osteoporosismusculoskeletal-disorders/osteoporosis/prevention/vitamin-d >.

Ishida H, Norman AW. Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat pancreas. Moll Cell Endocrinol 1988;60(2-3):109-17.

Jayawardena, R., Sooriyaarachchi, P., Chourdakis, M., Jeewandara, C., &Ranasinghe, P. (2020). Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 14, 367–382

Jayawardena, R., Sooriyaarachchi, P., Chourdakis, M., Jeewandara, C., Ranasinghe, P., (2020) Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. Diabetes Metab Syndr.16; 14(4):367-382. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.015.Bis.

James WP. 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. Nut Rev 2008;66(5):286-90.

Jiang, Shibo; Shi, Zhengli; Shu, Yuelong; Song, Jingdong; Gao, George F; Tan, Wenjie; Guo, Deyin (de marzo de 2020). «A distinct name is needed for the new coronavirus». The Lancet (en inglés) 395 (10228): 949. PMC 7124603. PMID 32087125. doi:10.1016/S0140-6736(20)30419-0. Consultado el 19 de septiembre de 2020.

Joseph Lee, Oliver van Hecke, Nia Roberts. Vitamin D: A rapid review of the evidence for treatment or prevention in COVID-19. On behalf of the Oxford COVID-19 Evidence Service Team Centre for Evidence-Based Medicine, Nuffield Department of Primary Care Health SciencesUniversity of Oxford. 2020.

Kim CH. Roles of retinoic acid in induction of immunity and immune tolerance. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2008; 8(4):289–94.

Kimball S, Fuleihan Gel-H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. Crit Rev Clin Lab Sci 2008;45(4):339-414.

Kiselev, N. A.,Sherman, M. B., Tsuprun, V. L. (1990). «Negative staining of proteins». Electron Microsc. Rev. 3 (1): 43-72. PMID 1715774. doi:10.1016/0892-0354(90)90013-I.

Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 par ticipants. Eur J Epidemiol. 2013;28(3):205–221. doi:10.1007/s10654-013-9790-2

Lim, Yvonne Xinyi; Ng, Yan Ling; Tam, James P.; Liu, Ding Xiang (sep. 2016). «Human Coronaviruses: A Review of Virus–Host Interactions». Diseases 4 (3): 26. ISSN 2079-9721. PMC 5456285. PMID 28933406. doi:10.3390/diseases4030026.

Lobatón E. Malnutrición hospitalaria: etiología y criterios para su diagnóstico y clasificación Rev. Nutr. Clin. Metab. 2020;3(1):xx. Publicado en línea: 9 de noviembre de 2019. https://doi.org/10.35454/rncm.v3n1.019.

Madigan, M., Martinko, J., Bender, K., Buckley, D., Stahl, D. Brock, Biología de los microorganismos. 2015 Pearson Educación, S.A. C/Ribera del Loira, 28, 28042 Madrid, España. Pag. 258 – 259, 271 – 272.

Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. Endocr J 2000;47(4):383-91.

Margolis, T. P., Elfman, F. L., Leib, D., et al. (octubre de 2007). «Spontaneous reactivation of herpes simplex virus type 1 in latently infected murine sensory ganglia». J. Virol. 81 (20): 11069-74. PMC 2045564. PMID 17686862. doi:10.1128/JVI.00243-07.

Mariano Illera Martín, Josefina Illera del Portal, Juan Carlos Illera del Protal. VITAMINAS Y MINERALES, Editorial Complutense, S.A. Madris 2000 pag. 3

Marini F, Bartoccini E, Cascianelli G, Voccoli V, Baviglia MG, Magni MV et al. Effect of 1alpha,25- dihydroxyvitamin D3 in embryonic hippocampal cells. Hippocampus 2010;20(6):696-705.

Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: Individual participant data meta-analysis. Health Technol Assess. 2019,23:1-44

Mason JB. Vitamins, trace minerals, and other micronutrients. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman-Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016:chap 218. Salwen MJ. Vitamins and trace elements. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23rd ed. St Louis, MO: Elsevier; 2017:chap 26.

Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and Diabetes. Diabetologia 2005;48:1247- 57.

Méndez-Romero YC. Vitamina D en el paciente con COVID-19. Med Int Méx. 2020; 36 (Suplemento 4): S31-S33. htt ps ://doi.org /10.24245/mim.v36id.4971

Metzner, K. J. (diciembre de 2006). «Detection and significance of minority quasispecies of drug-resistant HIV-1». J HIV Ther 11 (4): 74-81. PMID 17578210.

Ministerio de Sanidad, España, ed. (10 de febrero de 2020). «Informe técnico. Nuevo coronavirus 2019-n-CoV».. Consultado el 02 de marzo de 2021

Ministerio de Sanidad, España, ed. (15 de enero de 2021). «Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Consultado el 02 de marzo de 2021

Ministerio de Sanidad, España, ed. (17 de abril de 2021). Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Consultado el 02 de marzo de 2021

Moixner, J. (2020). Unterstützt Vitamin D das Immunsystem gegen Corona und anderen Viren?. Disponible en: https://www.medizin-transparent.at/vitamin-d-und-das-immunsystem-was-stimmt

Moreno Piedrahita Hernández F, Flores Sacoto K. Rol de la vitamina D en el COVID-19. July 2020 DOI:10.13140/RG.2.2.22786.50880 Report number: FM-REC28-15072020Affiliation: Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/342975240_Rol_de_la_vitamina_D_en_el_COVID-19 (Recuperado el 08 de junio 2021)

Moro J. R. et al. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. Nat Rev Immunol. 2008; 8(9):685–98.

Moynihan, A., Van., Igou, E., Wisman, A., Donnelly, A., Mulcaire. (2015 Apr) Eaten up by boredom: consuming food to escape awareness of the bored self. Front Psychol. 2015; 6:369. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00369. eCollection 2015.

Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 02 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---1-march-2021

Oliveri B1, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E, López Giovanelli J, Ponce G, Nieva A, Chaperón A, Ladizesky M, Somoza J, Casco C, Zeni S, Parisi MS, Mautalen CA. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. Eur J Clin Nutr. 2004 Feb;58(2):337-42.

Oliveri, M. B.; Vitamina D en la época del COVID-19; Centro de Osteopatías Médicas; Osteoporosis y enfermedades óseas; 6-2020; 1-6. Disponible en https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/113491 (Recuperado el 08 de junio 2021)

Organización Mundial de la Salud (OMS) (ed.). «Nuevo coronavirus (2019-nCoV): orientaciones para el público». www.who.int. Archivado desde el original el 14 de marzo de 2020. Consultado el 2 de marzo de 2021.

Packer L., PhD. Cadenas E., MD, PhD. Oxidative Stress, Immunity, and Aging. Vitamin D and Human Innate Immunity. CRC PressTaylor & Francis Group. Florida, USA. 2013; 223-224.

Pan, X. P., Li, L. J., Du, W. B., Li, M. W., Cao, H. C., Sheng, J. F. (noviembre de 2007). «Differences of YMDD mutational patterns, precore/core promoter mutations, serum HBV DNA levels in lamivudine-resistant hepatitis B genotypes B and C». J. Viral Hepat. 14 (11): 767-74. PMID 17927612. doi:10.1111/j.1365-2893.2007.00869.x. Consultado el 13 de septiembre de 2008.

Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. JAMA [Internet]. 23 de enero de 2020 [citado 3 de marzo de 2021]; Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815

Pedrosa MAC, Castro ML. Vitamina D e função Neuromuscular. Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49(4).

Pharmaceutical Solutions, The benefits of cholecalciferol (vitamin D3) for immune function. Cholecalciferol in clinical setting. Marzo, 2021. [2] Ilie, P.C., Stefanescu, S. & Smith, L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. Aging Clin Exp Res 32, 1195–1198 (2020). https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8.

PELCZAR, M. J. Y R. D. REID Y E. C.S. CHAN. Microbiología. Madrid, España: Edición McGraw-Hill Book; 1981.

Peters BS, Verly E Jr, Marchioni DM, Fisberg M, Martini LA. The influence of breakfast and dairy products on dietary calcium and vitamin D intake in postpubertal adolescents and young adults. J Hum Nutr Diet 2012;25(1):69-74.

Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(6):2017-29.

Platonov, A. E. (2006). «(The influence of weather conditions on the epidemiology of vector-borne diseases by the example of West Nile fever in Russia)». Vestn. Akad. Med. Nauk SSSR (en ruso) (2): 25-9. PMID 16544901.

Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. Autoimmun Rev 2013;28: doi: 10.1016/j. autrev.2013.02.004.

Pressing, J., Reanney, D. C. (1984). «Divided genomes and intrinsic noise.» J Mol Evol. 20(2):135-46.

Prompetchara, Eakachai; Ketloy, Chutitorn; Palaga, Tanapat (2020). «Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic». Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology (en inglés) (38): 1-9. doi:10.12932/AP-200220-0772.

R.R. Watson (ed.), Handbook of vitamin D in human health: Prevention, treatment and toxicity, Human Health Handbooks no. 4, DOI 10.3920/978-90-8686-765-3_1, © Wageningen Academic Publishers 2013

Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques | bioRxiv [Internet]. [citado 02 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v1

Reyes L, Arvelo W, Estevez A, Gray J, Moir JC, Gordillo B, et al. Population-based surveillance for 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in Guatemala, 2009. Influenza Other Respir. Viruses. 2010;4:129-140.

Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Anne Kenny R. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North- supports vitamin D as a factor determining severity. Aliment Pharmacol Ther. 2020; 51: 1434- 1437.

Robles, B., Fariñas, F. ALIMENTACIÓN SIN BULOS EN EL COVID-19. Sociedad española de endocrinología y nutrición. Disponible en https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos. (Recuperado el 08 de junio 2021).

Rodríguez-Martín, B., Meule, A. (Jan 22) Food craving: new contribution son its assessment, moderators, and consequences. Front Psychol.2015; 6:21. Doi 10.3389/fpsyg.2015.00021.

Rosenfeld, L. (1997). Vitamine—vitamin. The early years of discovery. Clin Chem 43 (4): 680-5.

Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK 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(1):53-8.

Saif LJ. Animal coronavirus: lessons for SARS [Internet]. National Academies Press (US); 2004 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/

Sasazuki S. et al. Effect of vitamin C on common cold: randomized controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2006; 60(1):9–17. Jeng K.C. et al. Supplementation with vitamins C and E enhances cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in healthy adults. Am J Clin Nutr. 1996; 64(6):960–5.

Schuch NJ, Garcia VC, Martini LA. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. Arq Bras Endocrinol Metab 2009;53(5):625-633.

Serafini, M., Peluso, I. (2015). Functional Foods for Health: The Interrelated Antioxidant and Anti-Inflammatory. Bentham Science, 6128, 6701–6715.

Serrano M-A. Contribution of sun exposure to the vitamin D dose received by various groups of the Spanish population. Sci Total Environ. 2018;619–620:545–551. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.11.036

Shors, Teri (2008). Understanding Viruses. Jones and Bartlett Publishers. ISBN 0-7637-2932-9.

Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2019;38:48-79.

Slauch, J. M. (2011). How does the oxidative burst of macrophages kill bacteria? Still an open question. Molecular Microbiology, 80(3), 580–583.

Sociedad Argentina de Virología División de la Asociación Argentina de Microbiología. INFORME SARS-CoV-2. 19 de marzo de 2020. División de la Asociación Argentina de Microbiología.

Suzan-Monti, M., La Scola, B., Raoult, D. (2006). «Genomic and evolutionary aspects of Mimivirus». Virus Research 117 (1): 145-155. PMID 16181700. doi:10.1016/j.virusres.2005.07.011.

Tashiro, H., Takahashi, K., Sadamatsu, H., Kato, G., Kurata, K., Kimura, S., Sueoka-Aragane, N. (2017 Jun) Saturated fatty acid increases lung macrophages and augments house dust mite-induced airway inflammation in mice fed with high-fat diet. Inflammation. 40, 1072–1086. doi.org/10.1007/s10753-017-0550-4

Tortora, G. J., Funke, B., Case, L. C. Introducción a la Microbiología. 2007.9a EDICION. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A. Marcelo T. de Alvear 2145 - Buenos Aires – Argentina. Págs. 389-391.

Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. Acta Derm Venereol 2011;91(2):115- 24.

University of California, Riverside. History of vitamin D. Disponible en <http://vitamind.ucr.edu/ about>.

Urashima M. et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr. 2010; 91(5):1255–60. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. J Laryngol Otol. 2010; 124(5):465–9.

U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. Dietary guidelines for americans 2015 - 2020. 8a ed. USA; 2015. https://health.gov/sites/default/files/2019-09/2015-2020_Dietary_ Guidelines.pdf.

US Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011. doi:10.17226/13050

Vanessa de Oliveira, Gustavo Muller Lara, Eloir Dutra Lourenço, Bruna Daniele Boff, Gabriela Zirbes Stauder. Influencia de la vitamina D en la salud humana. Acta Bioquím Clín Latinoam 2014; 48 (3): 329-37

Vásconez-García AE, Moyón-Constante MA. Recomendaciones nutricionales para pacientes hospitalizados con infección respiratoria grave (IRAG) sospechosa o confirmada por COVID-19. Rev Colomb Cir. 2020;35:244-9/Especial COVID-19. https://doi.org/10.30944/20117582.654

Vimaleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. PLoS Med 2013;10(2): e1001383.

Virus Taxonomy: 2019 Release, EC 51, Berlin, Germany, July 2019, 2020 International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)

Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. Dermatoendocrinol. 2013;5(1):51-108.

Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. Nutrients 2013;5(1):111-48.

Waitzberg D, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital Malnutrition: The Brazilian National Survey (IBRANUTRI): A Study of 4000 Patients. Nutrition. 2001;17:573-80.

Weber S. U. et al. Low serum alpha-tocopherol and selenium are associated with accelerated apoptosis in severe sepsis. Biofactors. 2008; 33 (2):107–119. Meydani S. N. et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents. JAMA. 2004, 292, 828–836.

Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. 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. Online ahead of print.

Whitley, R. J., Roizman, B. (Mayo de 2001). «Herpes simplex virus infections». Lancet 357 (9267): 1513-8. PMID 11377626. doi:10.1016/S0140-6736(00)04638-9.

Wintergerst E.S. et al. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. Ann. Nutr. Metab. 2007; 51(4): 301–323. Krishna S. et al. Thiamine deficiency and malaria in adults from Southeast Asia. Lancet. 1999; 353(9152):546–9.

World Health Organization. (2021). COVID-19 weekly epidemiological update, 11 May 2021. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/341329

Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S. et al. (2020 Mar 13) Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death inpatients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020.https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994

Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [citado 2 de marzo de 2021]; Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3

Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L.,Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., Wang, F.S. (2020 Apr) Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir. Med. 8, 420–422. doi.org/10.1016/S2213-2600 (20)30076-X.

Yao Y, Zhu L, He L, et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. Int J Clin Exp Med. 2015;8(9): 14977–14984. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628980.

Yılmaz, C., Gökmen, V. (2020 Feb) Neuroactive compounds in foods: occurrence, mechanism and potential health effects. Food Res Int.2020; 128:108744. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108744. Epub 2019 Oct 31.

Zhou W. MANUAL DE PREVENCIÓN DE CORONAVIRUS.2020 Hubei Science and Technology Press Publicado originalmente por Hubei Science and Technology Press, Wuhan, China. Skyhorse Publishing, 307 West 36th Street, 11th Floor, New York, NY 10018. ISBN: 978-1-5107-6241-1. Pags. 21 – 22, 31 – 32, 35.

Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med. 19 de febrero de 2020.