

Importancia del metabolismo y consumo de las vitaminas D y C durante la infección por SARS-CoV-2

Camila Abigail Troncoso-Gómez¹, Rocío Ixchel Luna-Mendoza¹, Luz María Molina-Martínez¹, Sonia Sifuentes-Franco^{1,2}

¹Programa de Químico Farmacéutico Biotecnólogo, Escuela de Ciencias de la Salud, Campus Zapopan, Universidad del Valle de México, Zapopan, JAL, México. ²Departamento de Ciencias de la salud-enfermedad como proceso individual, Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá JAL., México.

ABSTRACT

Importance of the metabolism and consumption of vitamins D and C during SARS-CoV-2 infection

Introduction. Since December 2019, the world has experienced a public health emergency due to the appearance of a new coronavirus, SARS-CoV-2. Epidemiological studies suggest that the capacity of the immune system modified by various risk factors may be a determining factor in the prognosis of the patient, as well as an important protective effect has been attributed to vitamins D and C.

Objective. This review aims to investigate the possible protective mechanisms of vitamins C and D as antioxidants and immunomodulators during COVID-19 disease.

Methodology. A systematic search in databases such as PUBMED was used to identify clinical studies, as well as studies in animal and *in vitro* models that propose the mechanisms by which vitamins C and D may play an anti-inflammatory and antioxidant role during infection with COVID-19.

RESUMEN

Introducción. Desde diciembre de 2019 el mundo ha vivido una emergencia de salud pública debido a la aparición de un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2. Los estudios epidemiológicos sugieren que la capacidad del sistema inmunológico modificado por diversos factores de riesgo puede ser algo determinante en el pronóstico del paciente, así como se les ha atribuido un efecto importante como protectores a las vitaminas C y D.

Historial del artículo

Recibido: 6 dic 2020

Aceptado: 30 mar 2021

Disponible en línea: 1 may 2021

Palabras clave

Vitamina C, vitamina D, SARS-CoV-2, inmunomodulación

Keywords

Vitamin C, vitamin D, SARS-CoV-2, immunomodulation

Copyright © 2021 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

Sifuentes-Franco Sonia, PhD, Avenida de la Campiña 5660, Zapopan, Jalisco,

CP 45221, México, Tel: +52 (01) 33 34987435

E-mail: sifuentes_sf05@hotmail.com

<https://revistabiomedica.mx>

Objetivo. Esta revisión tiene como objetivo investigar los posibles mecanismos protectores de las vitaminas C y D como antioxidantes e inmunomoduladores durante el curso de la enfermedad de COVID-19.

Metodología. Se empleó una búsqueda sistemática en bases de datos como PUBMED para identificar estudios clínicos, así como estudios en modelos animales e *in vitro* que proponen los mecanismos por los cuales las vitaminas C y D pueden desempeñar un papel anti-inflamatorio y antioxidante durante la infección por SARS-CoV-2.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se reportó un alto número de casos de pacientes con enfermedad pulmonar causada por coronavirus 2019 (COVID-19) en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. Posteriormente, este virus se propagó a otras provincias de China y se presentaron pacientes con el mismo cuadro clínico en otros países (1). Después de numerosos estudios, este nuevo síndrome respiratorio severo agudo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) fue identificado como la causa de la enfermedad que se denominó “coronavirus-19” (COVID-19) por científicos chinos (2). Debido a su alta capacidad de contagio, los casos han ido en aumento rápidamente, no sólo en China sino en todo el mundo, debido a esto el día 11 de marzo de 2020, la OMS declaró a esta enfermedad como una pandemia (2).

En la actualidad, la fuente de infección proviene principalmente de nuevos pacientes infectados con SARS-CoV-2. Las infecciones asintomáticas también pueden ser una fuente de infección: las gotas respiratorias y el contacto cercano son la ruta principal de transmisión. Es posible propagarse por aerosol, en un ambiente relativamente cerrado, cuando se expone a alta cantidad de éste durante mucho tiempo (3).

SARS-CoV-2

En 1965 se aisló el primer coronavirus por Tyrell y Bynoe a partir de las secreciones nasales de un niño con resfriado común y debido a su similitud

morfológica con una corona solar observado bajo un microscopio electrónico, el virus se denominó coronavirus (4, 5). Estos tienen un tamaño diminuto (65–125 nm de diámetro) y contienen un ARN monocatenario como material nucleico, con un tamaño que varía de 26 a 32 kb de longitud. A la fecha existen siete tipos de coronavirus que infectan al ser humano: 229E (HCoV-229E), OC43 (HCoV-OC43), SARS CoV, NL63 (HCoV-NL63), el humano HKU1 (HCoV-HKU1), síndrome respiratorio por coronavirus de Oriente Medio (MERS-CoV) y SARSCoV-2. Este último, el más nuevo, es el responsable de la pandemia actual y ha provocado una crisis sanitaria y económica sin precedentes en la edad moderna. El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), la gripe A H5N1 A, H1N1 2009 y el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV) causan daño pulmonar agudo (ALI) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que conduce a insuficiencia pulmonar y puede resultar en la muerte del paciente. Se pensaba que estos virus infectaban sólo animales, hasta que el mundo presenció, en 2002, un brote de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) causado por SARS-CoV, en Guangdong, China (6).

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 es un *Betacoronavirus* (subgrupo B Sarbecovirus), envuelto, con un ARN grande monocatenario positivo que puede infectar a animales y humanos (7), la secuenciación completa del genoma del SARS-CoV-2, estableció diferencias significativas con los coronavirus anteriores (SARS y MERS) (8). Su material genético codifica para las proteínas estructurales (S: glucoproteína espiga, E: proteína de envoltura, M: proteína de membrana y N: nucleocápside) y se sitúan en el extremo 3', así como también el material genético del virus codifica proteínas no estructurales (9) (Figura 1).

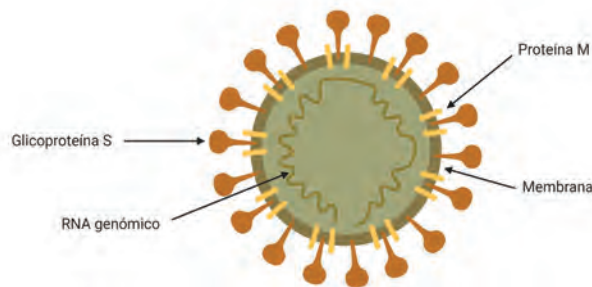


Figura 1. Estructura del virus SARS-CoV-2.

Síndrome respiratorio agudo grave

Existe evidencia científica que demuestra que la glucoproteína S o “espiga” está en la superficie del virus se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), una monoxipeptidasa que controla la escisión de varios péptidos dentro del sistema de renina-angiotensina que se expresa altamente en los neumocitos tipo 2 del pulmón, particularmente en fumadores. La escisión de la proteína S regula la absorción viral y está regulada por la proteasa transmembrana (TMPRSS2) una enzima clave para la escisión de la proteína espiga y el cebado de proteínas; enseguida, la porción de unión al receptor de la proteína S es reconocido por el dominio extracelular de ACE2 principalmente a través de residuos polares proporcionando así una base molecular para el reconocimiento del virus. Después de la fusión de membrana entre el virus y la célula huésped, el ARN del genoma viral alcanza el citoplasma seguido por la traducción de proteínas accesorias y estructurales. Recién generadas las proteínas de envoltura y nucleocápside, el ARN forma vesículas de partículas virales seguido de la formación de vesículas que contienen viriones que pueden fusionarse con la membrana celular resultando en la liberación de virus en el microambiente local (10, 11).

La enfermedad COVID-19 se propaga principalmente a través del tracto respiratorio, por secreciones respiratorias y contacto directo, es altamente transmisible en humanos, especialmente en ancianos y personas con enfermedades

subyacentes, los principales signos y síntomas incluyen fiebre, malestar y tos y aunque la mayoría de los adultos o niños con infección por SARS-CoV-2 presentan síntomas leves similares a los de la gripe; algunos pacientes pueden desarrollar cuadros clínicos graves o síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria, insuficiencia orgánica múltiple e incluso la muerte (12, 13).

Diferentes estudios demuestran que el estrés oxidativo (EO) juega un papel relevante durante la respuesta a infección por virus respiratorios, lo que genera a su vez incremento de citocinas proinflamatorias (12). Además, existe evidencia que demuestra que algunos virus pueden modificar la vía Nrf2 (factor nuclear eritroide 2) (14, 15), la cual es importante para la homeostasis de la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO). Específicamente en la infección de COVID-19, se ha postulado que el virus SARS-CoV-2 inhibe la producción de Interferón 1 (16), son los primeros elementos inmunológicos con los que nuestro organismo combate a los virus, lo que puede explicar el riesgo que conllevan a una presentación más grave de la enfermedad (17, 18).

Vitaminas en el proceso

Estudios previos sugieren que existe una posible asociación entre los niveles bajos de vitamina D y la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 (19). Estos fundamentos pudieran tomar sentido analizando los datos durante la pandemia de 1918-1919, en la cual se reveló una asociación inversa entre la radiación solar de luz ultravioleta B (UVB) y la tasa de letalidad provocada por el virus H1N1, en 2009 encontrando que la vitamina D podría haber tenido un papel en la reducción de desarrollo de cuadros clínicos graves de neumonía, así como tasas de mortalidad más bajas. Las tasas más bajas de complicaciones pulmonares y de mortalidad se encontraron en regiones con mayor índice de radiación UVB (San Antonio, Texas), mientras que, las tasas más altas se registraron en New London, Connecticut, quienes presentan una radiación UVB menor (20). Por otro lado, la vitamina C también se ha considerado un factor importante para el pronóstico

en la enfermedad por SARS-CoV 2 demostrando en estudios previos que mejora la supervivencia en diferentes modelos murinos de infecciones letales: virus de la encefalitis venezolana, en el cual se disminuye la tasa de mortalidad en un 50 % en los grupos tratados con vitamina C (21). Otro ejemplo importante fue en ratones sometidos a estrés por inmovilización con neumonía inducida por el virus H1N1, la vitamina C redujo la mortalidad en función de la dosis y redujo el daño estructural capilar-alveolar (22).

Vitamina D

La vitamina D comprende un grupo de prohormonas, la vitamina D₂ (ergocalciferol) y la vitamina D₃ (colecalciferol) que son precursores principales biológicamente inertes; el colecalciferol se forma a partir de la exposición del 7-dehidrocolesterol en la piel a los rayos UVB; la vitamina D₂ se deriva de las plantas y se produce exógenamente por irradiación del ergosterol y entra a la circulación a través de la dieta. En los seres humanos, ambos precursores (D₂ y D₃) sufren hidroxilación en el hígado para convertirse en 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], ésta requiere de una segunda hidroxilación a nivel renal para convertirse 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D] o calcitriol, el metabolito activo de esta vitamina (23, 24).

La vitamina D se encuentra en alimentos como productos lácteos, cereales y pescado graso, esta vitamina participa en funciones biológicas esenciales que incluye el metabolismo óseo, la homeostasis del calcio y el fósforo y funciones recientemente descubiertas (no clásicas) que involucran salud cardiovascular y prevención de enfermedades infecciosas, especialmente a través de la inmunomodulación, tales como: inhibición de las células presentadoras de antígeno, efectos antiproliferativos sobre las células T, modulación de la expresión y secreción del interferón 1 e inhibición de la expresión de citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α (25, 26).

Vitamina C

Existe una creciente evidencia sobre el beneficio potencial de la suplementación con vitaminas para

la prevención y el tratamiento de infecciones virales, así como el impacto de este tipo de infecciones en pacientes con deficiencias de estas (27). La vitamina C o ácido ascórbico es una vitamina soluble en agua caracterizada por una estructura de monosacárido de seis carbonos, su estructura es muy similar a la molécula de la glucosa, la mayoría de las especies de mamíferos sintetizan esta vitamina de *novo*, algo que no ocurre en los seres humanos, por lo que dependemos de la suplementación a través de los alimentos (28). Existe evidencia que demuestra que el estrés oxidativo juega un papel importante durante algunos procesos infecciosos de origen viral: este proceso provoca la activación de los fagocitos, que liberan agentes oxidantes denominadas ERO, con el propósito de desactivar virus y la muerte de bacterias (29). Por otro lado, la vitamina C es un antioxidante, por lo que cualquier efecto de ésta puede ser más efectiva en condiciones en las que el estrés oxidativo está elevado (30). Sin embargo, muchas de las ERO parecen perjudicar más a las células huésped y en algunos casos, parecen desempeñar un papel en la patogenia de las infecciones (31). Por lo que su efecto antioxidante podría favorecer a los pacientes durante el proceso infeccioso, al acortar el tiempo para la recuperación y mejorar el pronóstico (32). Por otro lado, también se le atribuye a la vitamina C efectos antivirales directos ya que favorece a la producción de interferón, así como la inhibición del proceso inflamatorio a través de la vía NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) (33-35).

Las vitaminas C y D como suplementos o coadyuvantes en el tratamiento del COVID-19

Es importante señalar, que la evidencia en estudios clínicos correlaciona principalmente a los casos graves de COVID-19 con la deficiencia de vitamina D (36-38). Sin embargo, no existen datos que demuestre la eficacia de la suplementación con vitamina D o C en la prevención de la enfermedad o la disminución de la severidad en pacientes con COVID-19, diversos autores han sugerido el uso de vitamina D en el tratamiento para el COVID-19 basados en los posibles efectos para proteger del

daño pulmonar a través de inhibir al sistema renina-angiotensina y aumentar la concentración de la enzima convertidora de angiotensina (39, 40). Las evidencias indican que los enfermos de COVID-19 presentan deficiencia de vitamina D, sin embargo, con lo que se conoce hasta ahora, no está claro si esto se asocia con la evolución y gravedad de la enfermedad (41-43). En algunos estudios esta deficiencia parece estar asociada con el aumento de la tasa de mortalidad (44, 45). Cabe resaltar que existen escasos reportes que abordan la influencia de los niveles bajos o los efectos de brindar un suplemento de vitamina D a enfermos de COVID-19 con mayores factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones clínicas como la diabetes (46), obesidad e hipertensión arterial (47, 48). Es evidente entonces que es necesario dentro de la investigación obtener datos más sólidos provenientes de ensayos clínicos y preclínicos para sustentar como influye la deficiencia de la vitamina D particularmente en los pacientes graves o con comorbilidad asociada a la severidad del COVID-19. Estudios recientes sugieren que en pacientes graves con COVID-19 existe un trastorno en la coagulación, en apoyo de esta hipótesis hay estudios recientes de autopsias que demuestran la presencia de trombos de fibrina dentro de los vasos y capilares pequeños distendidos y un depósito extenso de fibrina extracelular (49). Adicional a los efectos anti-inflamatorios y antioxidantes de la vitamina D, los metabolitos de la vitamina D aumentan la actividad y los niveles del anticoagulante trombomodulina (TM) lo que reduce los niveles del factor protrombótico crucial (TF) inhibiendo la activación de la coagulación (50). La propiedad antitrombótica de la vitamina D se encuentra validada en diversos estudios clínicos que correlacionan la deficiencia de vitamina D con la trombosis (51-53).

Adicionalmente, se conoce que la vitamina D regula la expresión de agentes antioxidantes como la enzima glutatión peroxidasa (Gpx), superóxido dismutasa (SOD) entre otros, disminuyendo los radicales libres, que son los responsables de la sobreproducción de citocinas inflamatorias y la disfunción pulmonar en respuesta a la infección

(54, 55). Algunos estudios *in vitro* señalan que la vitamina D tiene efectos antivirales, al inducir la expresión de péptidos antimicrobianos como catelicidinas y defensinas que reducen la replicación viral particularmente de los virus envueltos (54, 56, 57), convirtiendo a la vitamina D en un excelente candidato como suplemento o coadyuvante en el tratamiento de COVID-19. Recientemente, se ha observado que la deficiencia de vitamina D sérica se asocia con la presencia de diferentes alelos de la proteína de unión a la vitamina D (DBP). Se han descrito dos variantes de la proteína DBP correspondientes a diferentes disposiciones alélicas (rs7041 y rs4588), las cuales varían en su afinidad para unirse al principal metabolito [25(OH)D] y, por lo tanto, modifican sus niveles plasmáticos de manera diferencial (58, 59). En un estudio donde evaluaron la asociación entre el polimorfismo del gen DBP en estos alelos y la tasa de mortalidad causadas por COVID-19 entre la población de diez países, encontraron correlaciones positivas estadísticamente significativas entre la prevalencia y las tasas de mortalidad (por millón) con el polimorfismo GT en el locus rs7041 encontrado principalmente en la población de Alemania, México, Italia, República Checa y Turquía (60). Se sabe que la DBP es la proteína más polimórfica y que sus diferentes genotipos afectan sustancialmente sus funciones biológicas, especialmente en la regulación de los niveles de los metabolitos de la vitamina D y su asociación con la susceptibilidad a COVID-19 y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (60). Asimismo, se ha propuesto que las personas con niveles bajos de vitamina D podrían tener un mayor riesgo de infección por COVID-19, o desarrollar enfermedad grave y que además dependen del perfil genético de la proteína DBP de los individuos enfermos (61). Con base en las evidencias expuestas anteriormente, se abre la posibilidad de que a pesar de brindar un suplemento de vitamina D, la biodisponibilidad de la vitamina en las personas que poseen este polimorfismo se mantenga baja. Estudios sugieren que valores basales de 25-hidroxivitamina D mayores a 50 o 60

ng/ml se asocian con una disminución del riesgo de infecciones respiratorias como la influenza (26).

Se han propuesto esquemas de suplementación recomendando una dosis de vitamina D desde 4,000 a 10,000 UI/día durante varias semanas, sin embargo, actualmente en las revisiones sistemáticas no existe un consenso en el esquema de dosificación (26, 62, 63). Las consideraciones más relevantes en las que coinciden estos autores, es mantener las concentraciones plasmáticas de [25(OH)D] dentro de los rangos de eficacia observada (entre 30 y 50 ng/ml). La mayoría de los estudios muestran que las dosis de 4.000-10.000 UI/día durante 6 semanas en pacientes con COVID-19 no presentan efectos adversos (26, 62, 64). Además, se ha observado que con dosis de hasta 10.000 UI/día por 24 semanas se alcanzan niveles plasmáticos de [25(OH)D] alrededor de 78.6 ± 13 ng/ml y no se observaron efectos tóxicos como la hipercalcemia (65). Sin embargo, en otros estudios se ha reportado que dosis más altas de 10.000 UI/día por periodos prolongados en personas sanas o con otras enfermedades diferentes a las infecciones respiratorias, puede provocar una intoxicación por vitamina D, lo cual

desencadenaría principalmente una hipercalcemia (66, 67). Por tal razón, es importante no perder de vista la ventana terapéutica y mantener los niveles séricos de 25(OH)D hasta 50 ng/ml para prevenir el riesgo de que una sobredosis pueda causar efectos tóxicos en los enfermos de COVID-19.

Al igual que la vitamina D, existen diversas propuestas que sugieren el potencial preventivo y terapéutico de la vitamina C en diversas infecciones virales, incluyendo el síndrome respiratorio agudo, lo cual sirve como base para la propuesta protectora de esta vitamina para los pacientes enfermos por COVID-19 (68, 69-71). Se ha observado que la vitamina C promueve la fagocitosis y quimiotaxis de linfocitos, así como la estimulación de la producción de interferón (72, 73). Adicionalmente, reduce las ERO a través de disminuir la activación de factores de transcripción como NFkB y con ello, se reduce de manera importante la vasodilatación y los efectos deletéreos del exceso de citocinas proinflamatorias (70, 71). Esto a su vez, mejoraría la función pulmonar y el riesgo del síndrome de distrés respiratorio, en la figura 2, se muestran los blancos importantes de las vitaminas C y D.

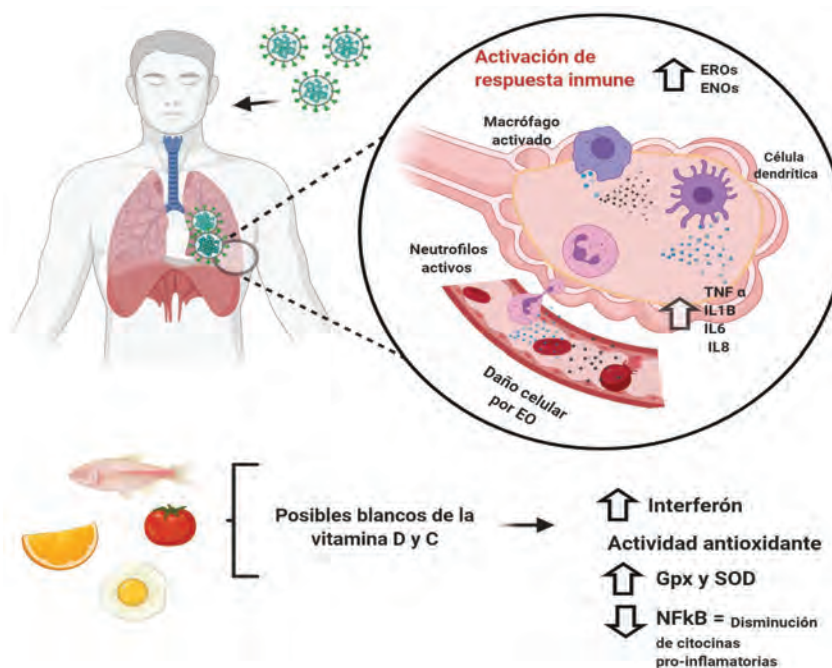


Figura 2. Vitaminas C y D en la infección por SARS-CoV-2.

Posterior al ingreso del virus a través de las vías respiratorias, el sistema inmunológico comienza a realizar su trabajo mediante la activación de macrófagos y células dendríticas, los cuales producen citocinas pro-inflamatorias y ERO como mecanismo de destrucción del virus; de igual manera existe el reclutamiento de neutrófilos los cuales incrementan aún más los niveles de ERO y citocinas, que en muchos casos puede ser también dañino para el paciente, de este modo las vitaminas D y C favorecen actuando como antioxidantes directos y aumentando los niveles de enzimas antioxidantes endógenas como SOD y Gpx; también la vitamina C ha demostrado que inhibe la vía NFκB lo cual evita el incremento en la producción de citocinas pro-inflamatorias como TNF-α.

El suplemento con vitamina C se ha utilizado en pacientes con COVID-19 desde 6 hasta 24 g/día por vía intravenosa (IV) durante una semana, mostrando seguridad y varios grados de eficacia (74, 75). Las dosis recomendadas de vitamina C para esta enfermedad respiratoria, oscila entre 1–3 g/día (76-78). Se pueden administrar con seguridad hasta 0.5 g/kg de peso, de ácido ascórbico al día, incluso a largo plazo (79). En diversos ensayos clínicos utilizando dosis altas entre 50-100 g IV de 2 a 3 veces por semana, han observado que la vitamina C tiene una toxicidad mínima (80). Estas dosis elevadas se han utilizado como tratamiento para varios tipos de cáncer, incluido el glioblastoma, el de ovario, de próstata, de pulmón y de recto, y los únicos efectos secundarios sólo se han observado en algunos pacientes susceptibles que presentan cálculos renales de oxalato.

Es importante mencionar que respecto a los oligoelementos, destaca el efecto protector del selenio, debido a su papel como cofactor esencial en un grupo de enzimas que trabaja para reducir la formación de ERO en los pacientes con COVID-19 (81). De esta manera, se ha sugerido que los suplementos combinando estos elementos (vitaminas C y D y selenio) y muchos otros (82) podría estimular al sistema inmunológico y reducir la progresión de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Las vitaminas D y C son nutrientes esenciales para la buena salud, especialmente en tejidos óseo, epitelial, muscular y el sistema inmunológico, estudios han demostrado que ambas vitaminas presentan efectos inmunomoduladores en diferentes procesos patológicos, a través de la disminución de citocinas proinflamatorias, efectos antioxidantes directos, producción de interferón; por lo que la suplementación con estas vitaminas pudiera mejorar la respuesta inmunológica y por ende el pronóstico en los casos severos de la enfermedad por SARS-CoV-2.

Divulgación

Las figuras de esta revisión fueron creadas con ayuda del software BioRender. Los autores informan que no existen conflictos de intereses, económicos o de otro tipo, en esta publicación.

REFERENCIAS

1. Cheng ZJ, Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection*. 2020 Apr;48(2):155-63. doi: 10.1007/s15010-020-01401-y.
2. World Health Organization, WHO Press conference [Internet]. Ginebra, Suiza: World Health Organization. 2020 April [cited 2020nov]. Available from: <https://www.who.int/es>
3. Jureka AS, Silvas JA, Basler CF. Propagation, Inactivation, and Safety Testing of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020 Jun 6;12(6):622. doi: 10.3390/v12060622.
4. Tyrrell DAJ, Myint SH. Coronaviruses. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 60.
5. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*. 2020 Aug 4; 22:19. doi: 10.1186/s12575-020-00128-2.
6. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, *et al*. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February 2003. *Lancet*. 2003 Oct 25;362(9393):1353-58. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14630-2.
7. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, *et al*. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review.

- Diagn Microbiol Infect Dis. 2020 Sep;98(1):115094. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094.
8. Fernández-Rodríguez A, Casas I, Culebras E, Morilla E, Cohen M, Alberola J. COVID-19 y estudios microbiológicos post-mortem. Spanish Journal of Legal Medicine. May;46(3)127-38. doi: 10.1016/j.reml.2020.05.007.
 9. Informe SARS-CoV-2. Clasificación, estructura, composición de la partícula viral, organización del genoma y proteínas codificadas [Internet]. Sociedad Argentina de Virología, División de la Asociación Argentina de Microbiología. 2020.2020March26 [cited 2020nov] ;(1):6-9. Available from: https://www.aam.org.ar/src/img_up/02042020.1.pdf
 10. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. 2020 Mar 27;367(6485):1444-8. doi: 10.1126/science.abb2762.
 11. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, *et al.* The origin, transmission, and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
 12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 13. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. J Med Virol. 2020 Apr;92(4):401-2. doi: 10.1002/jmv.25678.
 14. Casola A, Burger N, Liu T, Jamaluddin M, Brasier AR, Garofalo RP. Oxidant tone regulates RANTES gene expression in air way epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. Role in viral-induced interferon regulatory factor activation. J Biol Chem. 2001 Jun 8;276(23):19715-22. doi: 10.1074/jbc.M101526200.
 15. Gjyshi O, Bottero V, Veettil MV, Dutta S, Singh VV, Chikoti L, Chandran B. Kaposi's sarcoma-associated herpes virus induces Nrf2 during de novo infection of endothelial cells to create a microenvironment conducive to infection. PLoS Pathog. 2014 Oct 23;10(10):e1004460. doi: 10.1371/journal.ppat.1004460.
 16. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, *et al.* Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. Cell. 2020 May 28;181(5):1036-45.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
 17. Terán-Cabanillas E, Hernández J. Role of Leptin and SOCS3 in Inhibiting the Type I Interferon Response During Obesity. Inflammation. 2017 Feb;40(1):58-67. doi: 10.1007/s10753-016-0452-x.
 18. Sa Ribero M, Jouvenet N, Dreux M, Nisole S. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. PLoS Pathog. 2020 Jul 29;16(7): e1008737. doi: 10.1371/journal.ppat.1008737.
 19. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol. 2020 May;92(5):479-90. doi: 10.1002/jmv.25707.
 20. Grant WB, Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918-1919 influenza pandemic in the United States. Dermato Endocrinol. 2009 Jul;1(4):215-9. doi: 10.4161/derm.1.4.9063.
 21. Valero N, Mosquera J, Alcocer S, Bonilla E, Salazar J, Álvarez-Mon M. Melatonin, minocycline, and ascorbic acid reduce oxidative stress and viral titers and increase survival rate in experimental Venezuelan equine encephalitis. Brain Res. 2015 Oct 5; 1622:368-76. doi: 10.1016/j.brainres.2015.06.034.
 22. Cai Y, Li YF, Tang LP, Tsoi B, Chen M, Chen H, *et al.* A new mechanism of vitamin C effects on A/FM/1/47(H1N1) virus-induced pneumonia in restraint-stressed mice. Biomed Res Int. 2015; 2015:675149. doi: 10.1155/2015/675149.
 23. Maestro MA, Molnár F, Carlberg C. Vitamin D and Its Synthetic Analogs. J Med Chem. 2019 Aug 8;62(15):6854-6875. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00208.
 24. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? J Am Acad Dermatol. 2006 Feb;54(2):301-17. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1057.
 25. DeLuca HF. Vitamin D: Historical Overview. Vitam Horm. 2016; 100:1-20. doi: 10.1016/bs.vh.2015.11.001.
 26. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients. 2020 Apr 2;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
 27. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. Diabetes Metab Syndr. 2020 Jul-Aug;14(4):367-82. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.015.
 28. Arrighoni O, De Tullio MC. Ascorbic acid: much more than just an antioxidant. Biochim Biophys Acta. 2002 Jan 15;1569(1-3):1-9. doi: 10.1016/s0304-4165(01)00235-5.
 29. Lee C. Therapeutic Modulation of Virus-Induced Oxidative Stress via the Nrf2-Dependent Antioxidative Pathway. Oxid Med Cell Longev. 2018 Oct 31; 2018:6208067. doi: 10.1155/2018/6208067.
 30. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. Nutrients. 2017 Nov 3;9(11):1211. doi: 10.3390/nu9111211.
 31. Akaike T. Role of free radicals in viral pathogenesis and mutation. Rev Med Virol. 2001 Mar-Apr;11(2):87-101. doi: 10.1002/rmv.303.

32. Hiedra R, Lo KB, Elbashesheh M, Gul F, Wright RM, Albano J, *et al*. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Aug 1;1:1-3. doi: 10.1080/14787210.2020.1794819.
33. Prauchner CA. Oxidative stress in sepsis: Pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy. *Burns*. 2017 May;43(3):471-85. doi: 10.1016/j.burns.2016.09.023.
34. Atherton JG, Kratzing CC, Fisher A. The effect of ascorbic acid on infection chick-embryo ciliated tracheal organ cultures by coronavirus. *Arch Virol*. 1978;56(3):195-9. doi: 10.1007/BF01317848.
35. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*. 2017 Jun;151(6):1229-38. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
36. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RA. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity - plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J Intern Med*. 2020 Jul 2;10.1111/joim.13149. doi: 10.1111/joim.13149.
37. Honardoost M, Ghavideldarestani M, Khamseh ME. Role of vitamin D in pathogenesis and severity of COVID-19 infection. *Arch Physiol Biochem*. 2020 Oct 30;1-7. doi: 10.1080/13813455.2020.1792505.
38. Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clin Med (Lond)*. 2020 Jul;20(4): e107-e108. doi: 10.7861/clinmed.2020-0301.
39. Malek Mahdavi A. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID-19. *Rev Med Virol*. 2020 Sep;30(5): e2119. doi: 10.1002/rmv.2119.
40. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Inserra F, Ferder L, Manucha W. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clin Investig Arterioscler*. 2020 May 29; S0214-9168(20)30048-6. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2020.05.003.
41. Orchard L, Baldry M, Nasim-Mohi M, Monck C, Saeed K, Grocott MPW, Ahilanandan D; University Hospital Southampton Critical Care Team and the REACT COVID Investigators. Vitamin D levels and intensive care unit outcomes of a cohort of critically ill COVID-19 patients. *Clin Chem Lab Med*. 2021 Jan 18. doi: 10.1515/cclm-2020-1567.
42. Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 & Disease Severity: A meta-analysis. *QJM*. 2021 Jan 24; hcab009. doi: 10.1093/qjmed/hcab009.
43. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression, and severity. *J Infect Public Health*. 2020 Oct;13(10):1373-80. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021.
44. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong MF, Jude EB. High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. *Nutrients*. 2020 Dec 11;12(12):3799. doi: 10.3390/nu121237.
45. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *Am J Clin Pathol*. 2021 Feb 11;155(3):381-8. doi: 10.1093/ajcp/aqaa252.
46. Nie X, Chen J, Ye F, Wang H, Tang L, Wang L. Oral high dose vitamin D for the treatment of diabetic patients with COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar 5;100(9):e24517. doi: 10.1097/MD.00000000000024517.
47. Li S, Cao Z, Yang H, Zhang Y, Xu F, Wang Y. Metabolic Healthy Obesity, Vitamin D Status, and Risk of COVID-19. *Aging Dis*. 2021 Feb 1;12(1):61-71. doi: 10.14336/AD.2020.1108.
48. Cuschieri S, Grech S. Obesity population at risk of COVID-19 complications. *Glob Health Epidemiol Genom*. 2020 Nov 6;5: e6. doi: 10.1017/gheg.2020.6.
49. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020 Jul;8(7):681-6. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
50. Sengupta T, Majumder R, Majumder S. Role of vitamin D in treating COVID-19-associated coagulopathy: problems and perspectives. *Mol Cell Biochem*. 2021 Feb 18;1-7. doi: 10.1007/s11010-021-04093-6.
51. Martinez-Moreno JM, Herencia C, Montes de Oca A, Muñoz-Castañeda JR, Rodríguez-Ortiz ME, Díaz-Tocados JM, *et al*. Vitamin D modulates tissue factor and protease-activated receptor 2 expression in vascular smooth muscle cells. *FASEB J*. 2016 Mar;30(3):1367-76. doi: 10.1096/fj.15-272872.
52. Topaloglu O, Arslan MS, Karakose M, Ucan B, Ginis Z, Cakir E, *et al*. Is there any association between thrombosis and tissue factor pathway inhibitor levels in patients with vitamin D deficiency? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015 Jul;21(5):428-33. doi: 10.1177/1076029613509477.
53. Khademvatani K, Seyyed-Mohammadzad MH, Akbari M, Rezaei Y, Eskandari R, Rostamzadeh A. The relationship between vitamin D status and idiopathic lower-extremity deep vein thrombosis. *Int J Gen Med*. 2014 Jun 19; 7:303-9. doi: 10.2147/IJGM.S64812.
54. Shiravi AA, Saadatkish M, Abdollahi Z, Miar P, Khanahmad H, Zeinalian M. Vitamin D can be effective on the prevention of COVID-19 complications: A narrative review on molecular aspects. *Int J Vitam*

- Nutr Res. 2020 Aug 19;1:1-13. doi: 10.1024/0300-9831/a000676.
55. The potential link between inherited G6PD deficiency, oxidative stress, and vitamin D deficiency and the racial inequities in mortality associated with COVID-19. *Free Radic Biol Med.* 2020 Oct 7; 161:84-91. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.002.
 56. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the antiviral state. *J Clin Virol.* 2011 Mar;50(3):194-200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006.
 57. Bouillon R, Schuit F, Antonio L, Rastinejad F. Vitamin D Binding Protein: A Historic Overview. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jan 10; 10:910. doi: 10.3389/fendo.2019.00910.
 58. Speeckaert MM, Speeckaert R, Delanghe JR. Genetic polymorphisms, vitamin D binding protein and vitamin D deficiency in COVID-19. *Eur Respir J.* 2021 Feb 4;2004638. doi: 10.1183/13993003.04638-2020.
 59. Karcioğlu Batur L, Hekim N. The role of DBP gene polymorphisms in the prevalence of new coronavirus disease 2019 infection and mortality rate. *J Med Virol.* 2021 Mar;93(3):1409-13. doi: 10.1002/jmv.26409.
 60. Alshahawey M. A genetic insight into vitamin D binding protein and COVID-19. *Med Hypotheses.* 2021 Feb 9; 149:110531. doi: 10.1016/j.mehy.2021.110531.
 61. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020 Apr 2;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
 62. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Inserra F, Ferder L, Manucha W. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clin Investig Arterioscler.* 2020 Nov-Dec;32(6):267-77. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2020.05.003.
 63. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny RA, Quinton R, Rhodes J, *et al.* Perspective: Vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. *Clin Med (Lond).* 2021 Feb 16; clinmed.2021-0035. doi: 10.7861/clinmed.2021-0035.
 64. Lordan R. Notable Developments for Vitamin D Amid the COVID-19 Pandemic, but Caution Warranted Overall: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021 Feb 26;13(3):740. doi: 10.3390/nu13030740.
 65. Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. Disassociation of Vitamin D's Calcemic Activity and Non-calcemic Genomic Activity and Individual Responsiveness: A Randomized Controlled Double-Blind Clinical Trial. *Sci Rep.* 2019 Nov 27;9(1):17685. doi: 10.1038/s41598-019-53864-1.
 66. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency, and toxicity. *Nutrients.* 2013 Sep 13;5(9):3605-16. doi: 10.3390/nu5093605.
 67. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients.* 2018 Jul 24;10(8):953. doi: 10.3390/nu10080953.
 68. Kim H, Jang M, Kim Y, Choi J, Jeon J, Kim J, *et al.* Red ginseng and vitamin C increase immune cell activity and decrease lung inflammation induced by influenza A virus/H1N1 infection. *J Pharm Pharmacol.* 2016 Mar;68(3):406-20. doi: 10.1111/jphp.12529.
 69. Mousavi S, Bereswill S, Heimesaat MM. Immunomodulatory and Antimicrobial Effects of Vitamin C. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2019 Aug 16;9(3):73-9. doi: 10.1556/1886.2019.00016.
 70. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C as a Possible Therapy for COVID-19. *Infect Chemother.* 2020 Jun;52(2):222-3. doi: 10.3947/ic.2020.52.2.222.
 71. Murdaca G, Pioggia G, Negrini S. Vitamin D and Covid-19: an update on evidence and potential therapeutic implications. *Clin Mol Allergy.* 2020 Nov 19;18(1):23. doi: 10.1186/s12948-020-00139-0.
 72. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMJ Open.* 2020 Jul 8;10(7): e039519. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039519.
 73. Fiorino S, Gallo C, Zippi M, Sabbatani S, Manfredi R, Moretti R, *et al.* Cytokine storm in aged people with CoV-2: possible role of vitamins as therapy or preventive strategy. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Oct;32(10):2115-31. doi: 10.1007/s40520-020-01669-y.
 74. Jamali Moghadam Siahkali S, Zarezade B, Koolaji S, SeyedAlinaghi S, Zendehtdel A, Tabarestani M, *et al.* Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *Eur J Med Res.* 2021 Feb 11;26(1):20. doi: 10.1186/s40001-021-00490-1.
 75. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomized controlled trial. *BMJ Open.* 2020 Jul 8;10(7): e039519. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039519.
 76. Santos HO, Tinsley GM, da Silva GAR, Bueno AA. Pharmacconutrition in the Clinical Management of COVID-19: A Lack of Evidence-Based Research But Clues to Personalized Prescription. *J Pers Med.* 2020 Sep 25;10(4):145. doi: 10.3390/jpm10040145.
 77. Feyaerts AF, Luyten W. Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19? *Nutrition.* 2020 Nov-Dec;79-80:110948. doi: 10.1016/j.nut.2020.110948.

78. Farjana M, Moni A, Sohag AAM, Hasan A, Hannan MA, Hossain MG, Uddin MJ. Repositioning Vitamin C as a Promising Option to Alleviate Complications associated with COVID-19. *Infect Chemother*. 2020 Dec;52(4):461-77. doi: 10.3947/ic.2020.52.4.461.
79. Hernández A, Papadacos PJ, Torres A, González DA, Vives M, Ferrando C, Baeza J. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2020 May;67(5):245-52. English, Spanish. doi: 10.1016/j.redar.2020.03.004.
80. Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, Krčmová LK, Javorská L, Pourová J, *et al*. On Behalf of The Oeonom. Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*. 2021 Feb 13;13(2):615. doi: 10.3390/nu13020615.
81. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules*. 2020 Nov 16;25(22):5346. doi: 10.3390/molecules25225346.
82. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, *et al*. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium, and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021 Jan; 143:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003.

