

Importancia de la interacción del endotelio y la vitamina D en la cavidad oral para la progresión de la “enfermedad crítica” por COVID-19

Importance of endothelial and vitamin D interaction in oral cavity for the progression of "critical illness" by COVID-19

Julieta Anabell Díaz-Juárez ¹*, Gustavo Tenorio-Torres¹.

RESUMEN

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), que comenzó en Wuhan, China, en diciembre de 2019, ha provocado una pandemia que representa una amenaza mundial para la salud pública. El virus SARS-CoV-2 es una cepa de coronavirus altamente transmisible que se propaga principalmente a través de gotitas respiratorias. De acuerdo con las investigaciones científicas basadas en datos clínicos se ha propuesto que este patógeno desencadena una “tormenta de citocinas”, la cual conduce a manifestaciones clínicas deletéreas que afectan al endotelio vascular causando la denominada “enfermedad crítica” por COVID-19. En esta etapa de la enfermedad, los pacientes infectados presentan un estado agudo de alteraciones hemodinámicas que se asocian a una elevada mortalidad. Por lo tanto, es una necesidad urgente encontrar un tratamiento para evitar la progresión de la enfermedad. Esta revisión tiene como objetivo enfatizar la importancia que tiene la vitamina D en la regulación de los procesos inmunológicos que se desencadenan en la cavidad oral como la principal vía de entrada para la infección del virus SARS-CoV-2, así como su participación para disminuir el daño endotelial y la progresión a un estado de trombosis que interfiere con la vida del paciente.

Palabras Clave: COVID-19; virus SARS-CoV-2; vitamina D; disfunción endotelial.

ABSTRACT

Coronavirus 2019 disease (COVID-19) -which began in Wuhan, China, on December 2019-, has caused a pandemic that poses a global threat to public health. SARS-CoV-2 virus is a highly transmissible strain of coronavirus that spreads primarily through respiratory droplets. According to scientific research based on clinical data, it has been proposed that this pathogen triggers a “cytokine storm”, which leads to deleterious clinical manifestations that affect the vascular endothelium causing the so-called “critical illness” by COVID-19. In this stage of the disease, infected patients present an acute state of hemodynamic alterations that are associated with high mortality. Therefore, it is an urgent need to find a treatment to prevent progression of this disease. This review aims to emphasize the importance of vitamin D in regulation of immunological processes that are triggered in oral cavity as the main route of entry for SARS-CoV-2 virus infection, as well as its participation in reducing endothelial damage and the progression to a state of thrombosis that interferes with the life of the patient.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2 virus; vitamin D; endothelial dysfunction.

1. Departamento de Atención a la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Ciudad de México, México.

* Autor de Correspondencia: anabelldij@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El fenotipo que presentan los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) tiene una amplia variedad de síntomas y signos que afectan a diferentes órganos. En la etapa inicial de la enfermedad se asocian manifestaciones pulmonares con extrapulmonares. El 88.8% de los pacientes infectados refieren disgeusia como una alteración extrapulmonar que afecta la percepción neurosensorial de la cavidad oral, la cual aparece en la etapa temprana de la enfermedad¹. Otros de los síntomas orales asociados son boca seca², macroglosia³, úlceras orales pre-COVID-19⁴, halitosis⁵, boca urente⁶ y la presencia de "lengua COVID-19"⁷.

En la primera ola de contagios por COVID-19 se describió que el enanema de la boca era una de las primeras manifestaciones clínicas de la infección⁸.

Jiménez-Cahue J, et al. (2020) estudiaron a pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2 cuya principal manifestación clínica era la presencia de exantema de tipo vesículo-papular, purpúrico y eritema multiforme. En su investigación hallaron que en estos pacientes la incidencia de enanema de la cavidad oral fue del 29%⁹.

En los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2, la presencia de patología bucal en conjunto con los patobiontes son factores fundamentales para que se desencadene la tormenta de citocinas y la trombosis¹⁰. Todos estos factores se asocian a mayor riesgo de "enfermedad crítica" y mortalidad por COVID-19.

Por otro lado, se ha reportado que los pacientes con niveles bajos de vitamina D tienen mayor riesgo de infecciones virales del tracto respiratorio¹¹ y de la cavidad oral^{12,13}, esto debido a que existe una asociación entre la deficiencia de vitamina D y el incremento en la liberación de citocinas inflamatorias, las cuales son causantes del daño endotelial en diversos órganos. La disfunción endotelial es un factor de riesgo para los pacientes que se encuentran en etapa temprana de la enfermedad, así como en pacientes asintomáticos. En ambos, la presencia de daño endotelial modifica de manera desfavorable la evolución clínica de la enfermedad, progresando a un estado grave con elevada mortalidad por COVID-19. Existen investigaciones que documentan una relación directa entre la deficiencia de vitamina D y la incidencia de enfermedades virales como influenza¹⁴, neumonía¹⁵, otitis media, herpes, infección por virus sincicial respiratorio, infecciones por rotavirus, VIH, vaginitis y dengue, entre otras¹⁶.

La suplementación con vitamina D se ha propuesto como terapia para el tratamiento de COVID-19 debido a que la vitamina D modula la respuesta inmune incrementando la producción de citocinas antiinflamatorias tales como las defensinas y las catelicidinas¹⁷. Además, la deficiencia de vitamina D se asocia con aumento de trombosis en pacientes con COVID-19 y comorbilidades, tales como la periodontitis, diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular^{18,19}.

A pesar de las evidencias científicas que han descrito el daño que provoca el virus SARS-CoV-2 a la cavidad oral, hasta el momento no existe una profilaxis para prevenir la propagación del virus por esta vía de entrada.

VITAMINA D Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio vascular se encuentra formando la capa interna de los vasos sanguíneos²⁰. Funciona como un mecanosensor a estímulos hemodinámicos, neurales y humorales que transmite la fricción que ejerce la sangre hacia los tejidos modulando la liberación de sustancias vasoactivas para generar y mantener en homeostasis funciones fisiológicas como son el tono vascular, la inflamación, la respuesta inmunitaria, la proliferación celular, la angiogénesis, la coagulación y el metabolismo²¹.

La disfunción endotelial es la génesis de una gran variedad de enfermedades entre las que destacan las cardiovasculares, periodontales, hipertensión arterial, diabetes mellitus, aterosclerosis y accidente cerebrovascular.

Actualmente se ha demostrado que la disfunción endotelial es un factor determinante para que los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2 presenten clínicamente una respuesta severa al virus y evolucionen rápidamente a un estado denominado "estado de hipercoagulabilidad"²²⁻²⁴.

De acuerdo a la clasificación de la enfermedad por COVID-19 llevada a cabo en marzo del año 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la *enfermedad crítica* se considera cuando un paciente presenta síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o sepsis con disfunción orgánica aguda e hipercoagulabilidad²⁵.

Por otro lado, el virus SARS-CoV-2 tiene una alta afinidad por el receptor de angiotensina 2 (ACE2). La unión del virus al receptor activa la expresión de la proteasa serina transmembranal de tipo 2 (TMPRSS2) que en colaboración con la proteasa principal del SARS-CoV-2 llamada "Mpro", son las responsables de la propagación de la infección a las demás células del organismo²⁶⁻²⁸. Las células endoteliales de arterias y venas tienen una alta capacidad para expresar ACE2 y TMPRSS2, por lo tanto, el endotelio es muy vulnerable a la *enfermedad crítica* y ha sido considerado como un blanco terapéutico para el tratamiento del COVID-19^{29,30}.

En el endotelio vascular se sintetiza el óxido nítrico (NO) por la acción de la enzima llamada sintasa endotelial (eNOS) cuya función principal es la vasodilatación³¹. Otras propiedades del NO son la protección contra la inflamación de los vasos, evita la formación de lesiones en la vasculatura, inhibe la expresión de sustancias inflamatorias, trombogénicas y proliferativas^{32,33}. Se ha descrito que en las células endoteliales la regulación de la síntesis de NO así como su biodisponibilidad dependen de la vitamina D y de la unión a su receptor (**Figura 1**), el cual es expresado por el endotelio, músculo liso vascular y cardiomiocitos³⁴. La síntesis de NO inducida por vitamina D promueve la angiogénesis^{35,36}. En la literatura científica se ha descrito una asociación entre los niveles insuficientes de vitamina D y la reducción de la capacidad antioxidante con incremento del estrés oxidativo³⁷. Un papel importante de la vitamina D es su efecto modulador en la respuesta inflamatoria^{38,39}, por lo que, el mantenimiento de niveles adecuados de vitamina D en sangre es fundamental para una óptima respuesta antiinflamatoria y como predictor de *enfermedad crítica* en los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2.

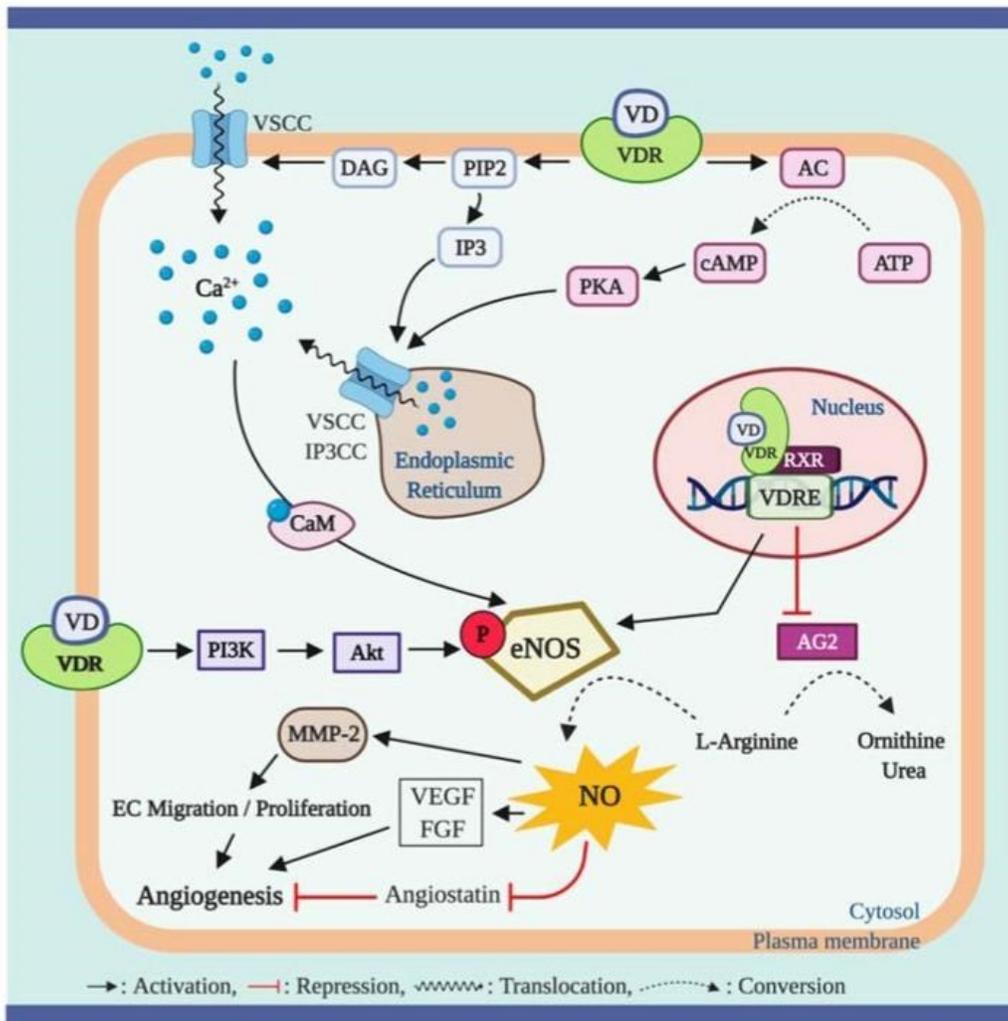


Figura 1. Papel de la vitamina D y el receptor de vitamina D (VDR) en la regulación de la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO). El VDR unido a su ligando juega un papel importante en la regulación de la síntesis de NO mediante alteraciones en la actividad de eNOS.

Tomada de: Kim DH, et al. (2020)⁴⁰. Distribuida bajo una licencia Creative Commons BY 4.0.

VITAMINA D Y TORMENTA DE CITOCINAS EN LA ENFERMEDAD CRÍTICA POR COVID-19

El daño al endotelio debido al proceso de inflamación es atenuado por las propiedades antiinflamatorias de la vitamina D. Se ha descrito que la deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de mortalidad en pacientes con *enfermedad crítica* por COVID-19⁴¹. La modulación del sistema inmunológico por la vitamina D se lleva a cabo por diversos mecanismos desencadenados por este nutriente. Entre ellos se han descrito las interacciones de la vitamina D con macrófagos, linfocitos B y T, células dendríticas y neutrófilos⁴². Los linfocitos B y T son capaces de sintetizar 1,25-dihidroxitamina D, que es el metabolito activo de la vitamina D⁴³. Existen evidencias científicas en donde se describe que la respuesta inflamatoria severa que presentan los pacientes con *enfermedad crítica* por el virus SARS-CoV-2 es la responsable de la disminución sérica de la concentración de 1,25-dihidroxitamina D, esto debido a que por un lado incrementa el metabolismo de la vitamina D y por otro disminuye la síntesis de proteínas de unión a la vitamina D hepática⁴⁴. En un estudio retrospectivo de 2000 pacientes con *enfermedad crítica* por COVID19 se demostró que las concentraciones séricas de 75 nmol/L de 25 (OH) D3 se asocian con un mayor riesgo de infección respiratoria grave⁴⁵. Se ha demostrado que la vitamina D mejora la respuesta inmune innata induciendo la producción de AMP en las catelicidinas y defensas¹⁷.

La característica principal de los pacientes con enfermedad crítica por COVID19 es la presencia de la llamada "tormenta de citocinas", la cual implica un estado de liberación descontrolada de citocinas inflamatorias^{46,47} que provocan lesión microvascular principalmente por la participación de la interleucina 6 (IL-6). Existen evidencias que el incremento en los niveles séricos de IL-6 y TNF- α se asocia con una elevada mortalidad por COVID-19. Por otro lado, se ha demostrado que la vitamina D disminuye los niveles de IL-6 y suprime la actividad de NF- κ B mejorando la respuesta inflamatoria^{46,48} en la infección por el virus SARS-CoV-2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA CAVIDAD ORAL EN LA ENFERMEDAD DE COVID-19

La cavidad oral tiene un papel muy importante de transmisión del virus SARS-CoV-2 debido a que involucra funciones básicas como hablar, estornudar y toser entre otras^{49,50}. Se ha reportado que los tejidos de la cavidad oral expresan ACE2, TMPRSS2 y TMPRSS4. Ambas moléculas son sitios de actividad para que el virus SARS-CoV-2 infecte al huésped³¹, por lo tanto, los tejidos de la cavidad oral son estructuras anatómicas que participan en la transmisión del virus hacia el tracto digestivo y el sistema pulmonar. Los epitelios orales han sido subestimados como sitios en los cuales se lleva a cabo la replicación del virus, esto a pesar de la evidencia científica que documenta la existencia de estudios genómicos en los cuales se integran las secuencias de ARN de

las estructuras anatómicas de la cavidad oral y de la saliva en personas adultas. Estos atlas genéticos se han realizado con la finalidad de tener un sustento científico para el estudio de la susceptibilidad a infecciones virales a través de esta vía⁵¹.

El 25 de marzo del año 2021, Huang N, et al. (2021) publicaron que el virus SARS-CoV-2 puede infectar y replicarse en las glándulas salivales y en las mucosas. Este grupo de investigadores hallaron una correlación positiva entre la carga viral salival y la pérdida del gusto. También demostraron una respuesta inmunológica caracterizada por la persistencia de anticuerpos salivales en respuesta a las proteínas de la nucleocápside y de la espiga del virus SARS-CoV-2⁵¹.

Existe una gran probabilidad de que las glándulas salivales, la mucosa de la cavidad oral y la orofaringe constituyan la vía de entrada más rápida para el virus SARS-CoV-2 y no las vías aéreas superiores como se ha pensado. Además la saliva es un factor determinante para favorecer la transmisión vírica desde la cavidad oral hacia el sistema gastrointestinal y pulmonar.

Se ha demostrado que cuando el virus infecta a las células epiteliales del tipo queratinizadas y no queratinizadas de la mucosa oral, éstas son lesionadas provocando su desprendimiento del tejido⁵¹. Una vez que se encuentran dañadas y libres en la cavidad oral éstas son eliminadas por la saliva. La lengua, mucosa oral y otras estructuras propias de la boca son recubiertas por la saliva infectada; mecanismo por el cual la persona infectada por el virus SARS-CoV-2 presenta los síntomas tempranos de la enfermedad, tales como, disgeusia, boca seca, macroglosia y halitosis¹⁻⁶.

Dziedzic A, et al. (2020) han propuesto que la infección por SARS-CoV-2 causa xerostomía por disminución del flujo salival que asociado a las alteraciones epiteliales de la mucosa queratinizada conllevan a la aparición de halitosis en pacientes que previamente a la infección por COVID-19 no la presentaban⁵².

Otro hallazgo en los pacientes con COVID-19 es la glositis con depapilación en parches por lesión directa del virus a la lengua o también llamada "lengua COVID-19" (**Figura 2**). Su morfología es muy parecida a la lengua geográfica con marcas de los dientes por edema lingual con papilitis en forma de "U", su topografía se caracteriza por la presencia de zonas irregulares con disgeusia. Este hallazgo es importante para facilitar la detección precoz de la infección por el virus SARS-CoV-2, y como blanco terapéutico⁷. En algunos pacientes este hallazgo se asocia a la sensación de ardor lingual o también llamada boca urente⁶. La explicación de éstas manifestaciones clínicas es que el virus SARS-CoV-2 al lesionar directamente a las estructuras de la cavidad oral y al endotelio altamente vascularizado se activa el proceso hemostático y trombogénico. Además los eritrocitos tienen receptores ACE2 que son susceptibles al virus SARS-CoV-2 provocando hemólisis. Por lo tanto, en las manifestaciones clínicas de la cavidad oral podría localizarse un signo patognomónico para realizar el diagnóstico de la enfermedad y por otro lado éstas son causa etiológica de la progresión a la *enfermedad crítica* por COVID-19.

VITAMINA D COMO TRATAMIENTO EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS-CoV-2

Como humanidad nos encontramos con el desafío de elaborar un tratamiento efectivo para controlar y curar la infección por COVID-19.

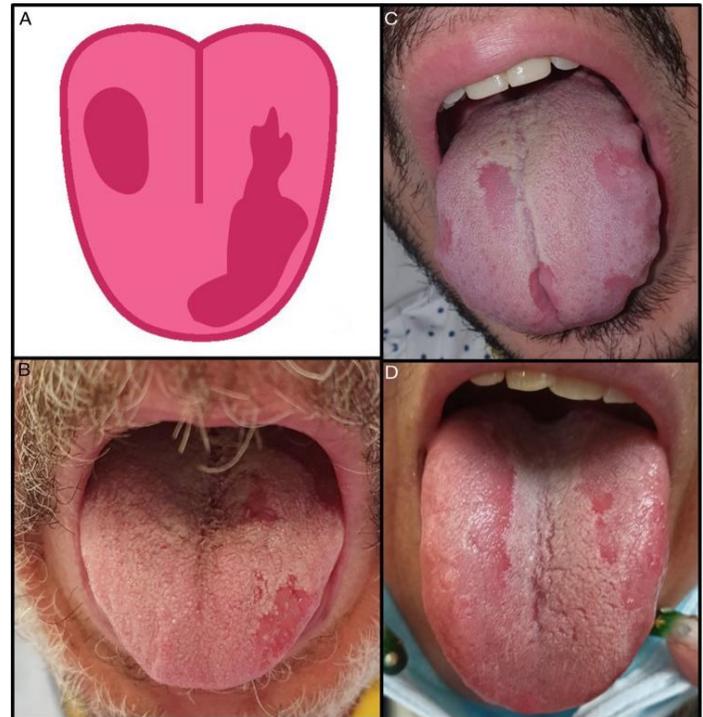


Figura 2. Lengua "COVID-19"

Tomada de: González AN, et al. (2021)⁵³. Distribuida bajo una licencia *Creative Commons BY-NC-ND 4.0*.

La suplementación con vitamina D se ha propuesto como una estrategia terapéutica, cuyo enfoque es dirigido al control de la enfermedad en dos estadios: la profilaxis y el tratamiento para disminuir la "tormenta de citocinas" que causa la enfermedad crítica y la elevada mortalidad por COVID-19.

La *Third National Health and Nutrition Examination Survey* ha establecido que 30 ng/ml de vitamina D es el valor mínimo requerido para disminuir la incidencia de infecciones respiratorias de las vías aéreas superiores⁵⁴.

Se ha reportado que las infecciones intrahospitalarias posquirúrgicas son tres veces mayores con valores de vitamina D inferiores a 30 ng/ml y que la incidencia de las neumonías nosocomiales disminuyen un 33% por cada 10 ng/ml de incremento en los niveles de vitamina D⁵⁵.

Por otro lado, existen evidencias científicas en las cuales la suplementación con vitamina D mejora la evolución clínica de los pacientes infectados por COVID-19⁵⁶.

Grant WB, et al. (2020)¹⁷ ha establecido una dosis de 10,000 UI/día durante un mes para pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2.

Rhodes JM, et al. (2020)⁵⁷ han propuesto la suplementación con vitamina D para pacientes con riesgo a enfermedad crítica por COVID-19.

Como se ha mencionado en esta revisión las estructuras de la cavidad oral son sitios anatómicos para la replicación del virus en cuales la vitamina D modula la respuesta celular ante la infección por el virus SARS-CoV-2 por los mecanismos ya descritos. Por lo tanto, la suplementación con vitamina D por una vía de administración más rápida como la vía sublingual sería la mejor terapéutica para el pacien-

te infectado por COVID-19. Sin embargo, independiente a la vía de administración la suplementación de vitamina D beneficia la función endotelial en los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2.

CONCLUSIÓN

La suplementación con vitamina D tiene un valor diagnóstico y pronóstico en la transmisión de la infección por el virus SARS-CoV-2 desde la cavidad oral hacia la vía pulmonar. Para prevenir la progresión a la enfermedad crítica por COVID-19 es fundamental la determinación en sangre de los niveles de vitamina D en los pacientes infectados que se encuentran en una etapa temprana de la enfermedad.

REFERENCIAS

- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodríguez A. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277: 2251-2261. DOI: [10.1007/s00405-020-05965-1](https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1)
- Eghbali ZR, Hosseinzadeh P. COVID-19 from the perspective of dentists: A case report and brief review of more than 170 cases. *Dermatol Ther*. 2021; 34(1): e14717. DOI: [10.1111/dth.14717](https://doi.org/10.1111/dth.14717)
- Andrews E, Lezotte J, Ackerman AM. Lingual compression for acute macroglossia in a COVID-19 positive patient. *BMJ Case Rep*. 2020; 13(7): e237108. Disponible en: <https://casereports.bmj.com/content/13/7/e237108>
- Brandão TB, Gueiros LA, Melo TS, Prado-Ribeiro AC, Nesrallah ACFA, Prado GVB. Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021; 131(2): e45-e51. DOI: [10.1016/j.oooo.2020.07.014](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.07.014)
- Riad A, Kassem I, Hockova B, Badrah M, Klugar M. Halitosis in COVID-19 patients. *Spec Care Dentist*. 2021; 41(2): 282-285. DOI: [10.1111/scd.12547](https://doi.org/10.1111/scd.12547)
- Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Afatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther*. 2021; 34(1): e14578. DOI: [10.1111/dth.14578](https://doi.org/10.1111/dth.14578)
- Díaz-Rodríguez M, Jimenez-Romera A, Villarreal M. Oral manifestations associated with COVID-19. *Oral Dis*. 2020; Jul 22: 10. DOI: [10.1111/odi.13555](https://doi.org/10.1111/odi.13555)
- Galván-Casas C, Català A, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa LA. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020; 183(1): 71-77. DOI: [10.1111/bjd.19163](https://doi.org/10.1111/bjd.19163)
- Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, de Perosanz-Lobo D, Burgos-Blasco P, Vañó-Galván S, Fernandez-Guarino M. Erythema in Patients With COVID-19 and Skin Rash. *JAMA Dermatol*. 2020; 156(10): 1134-1136. DOI: [10.1001/jamadermatol.2020.2550](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2550)
- Pitones-Rubio V, Chavez-Cortez EG, Hurtado-Camarena A, Gonzalez-Rascon A, Serafin-Higuera N. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Med Hypotheses*. 2020; 144: 109969. DOI: [10.1016/j.mehy.2020.109969](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109969)
- Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov RG, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2019; 23(2): 1-44. DOI: [10.3310/hta23020](https://doi.org/10.3310/hta23020)
- Dietrich T, Joshipura KJ, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D 3 and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(1): 108-113. DOI: [10.1093/ajcn/80.1.108](https://doi.org/10.1093/ajcn/80.1.108)
- Hiremath VP, Rao CB, Naik V, Prasad KV. Anti-inflammatory effect of vitamin D on gingivitis: a dose-response randomised control trial. *Oral Health Prev Dent*. 2013; 11(1): 61-69. DOI: [10.3290/j.ohpd.a29377](https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a29377)
- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006; 134(6): 1129-1140. DOI: [10.1017/S0950268806007175](https://doi.org/10.1017/S0950268806007175)
- Mamani M, Muceli N, Ghasemi-Basir HR, Vasheghani M, Poorolajal J. Association between serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and community-acquired pneumonia: a case-control study. *Int J Gen Med*. 2017; 13(10): 423-429. DOI: [10.2147/IJGM.S149049](https://doi.org/10.2147/IJGM.S149049)
- Teymoori RM, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol*. 2019; 29(2): e2032. DOI: [10.1002/rmv.2032](https://doi.org/10.1002/rmv.2032)
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020; 12(4): 988. DOI: [10.3390/nu12040988](https://doi.org/10.3390/nu12040988)
- Yancy CW. COVID-19 and African Americans. *JAMA*. 2020; 323(19): 1891-1892. DOI: [10.1001/jama.2020.6548](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6548)
- Aboughdir M, Kirwin T, Abdul KA, Wang B. Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in COVID-19: A Review. *Viruses*. 2020; 12(5): 527. DOI: [10.3390/v12050527](https://doi.org/10.3390/v12050527)
- Atkins GB, Jain MK, Hamik A. Endothelial differentiation: molecular mechanisms of specification and heterogeneity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31(7): 1476-14. DOI: [10.1161/ATVBAHA.111.228999](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.228999)
- Feletou M. The Endothelium: Part 1: Multiple Functions of the Endothelial Cells-Focus on Endothelium-Derived Vasoactive Mediators. Morgan & Claypool Life Sciences: San Rafael (CA), 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK57149/>
- Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(8): e575-e582. DOI: [10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7)
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020; 95(7): 834-847. DOI: [10.1002/ajh.25829](https://doi.org/10.1002/ajh.25829)
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(23): 2950-2973. DOI: [10.1016/j.jacc.2020.04.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031)
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected—interim guidance, March 13, 2020. Acceso julio 26, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*. 2020; 94(7): e00127-20. DOI: [10.1128/JVI.00127-20](https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20)
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224): 565-574. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17(3): 181-192. DOI: [10.1038/s41579-018-0118-9](https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9)
- Hamming I, Timens W, Bulthuis M L, Lely A T, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203(2): 631-637. DOI: [10.1002/path.1570](https://doi.org/10.1002/path.1570)
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271E10-28E10. DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052)
- Oldham KM, Bowen P.E. Oxidative stress in critical care: Is antioxidant supplementation beneficial? *J Am Diet Assoc*. 1998; 98(9): 1001-1008. DOI: [10.1016/S0002-8223\(98\)00230-2](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(98)00230-2)
- Cayatte AJ, Palacino JJ, Horten K, Cohen RA. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14(5): 753-759. DOI: [10.1161/01.atv.14.5.753](https://doi.org/10.1161/01.atv.14.5.753)
- Daiber A, Xia N, Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröler-Schön S, et al. New Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Function/Dysfunction in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(1): 187. DOI: [10.3390/ijms20010187](https://doi.org/10.3390/ijms20010187)
- Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD, et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol*. 2014; 28(1): 53-64. DOI: [10.1210/me.2013-1252](https://doi.org/10.1210/me.2013-1252)
- Doroudi M, Schwartz Z, Boyan BD. Membrane-mediated actions of 1,25-dihydroxy vitamin D3: A review of the roles of phospholipase A2 activa-

- ting protein and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015; 147: 81–84. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2014.11.002](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.11.002)
36. Lundwall K, Jacobson SH, Jörneskog G, Spaak J. Treating endothelial dysfunction with vitamin D in chronic kidney disease: A meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2018; 19(1): 247. DOI: [10.1186/s12882-018-1042-y](https://doi.org/10.1186/s12882-018-1042-y)
 37. Codoñer-Franch P, Tavárez-Alonso S, Simó-Jordá R, Laporta-Martín P, Carratalá-Calvo A, Alonso-Iglesias E. Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children. *J Pediatr.* 2012; 161(5): 848–854. DOI: [10.1016/j.jpeds.2012.04.046](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.04.046)
 38. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266–281. DOI: [10.1056/NEJMra070553](https://doi.org/10.1056/NEJMra070553)
 39. Giulietti A, Van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 77(1): 47–57. DOI: [10.1016/j.diabres.2006.10.007](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.10.007)
 40. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients.* 2020;12(2):575. DOI: [10.3390/nu12020575](https://doi.org/10.3390/nu12020575)
 41. Bennouar S, Cherif AB, Kessira A, Bennouar DE, Abdi S. Vitamin D Deficiency and Low Serum Calcium as Predictors of Poor Prognosis in Patients with Severe COVID-19. *J Am Coll Nutr.* 2021; 40(2): 104–110. DOI: [10.1080/07315724.2020.1856013](https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1856013)
 42. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013; 5(7): 2502–2521. DOI: [10.3390/nu5072502](https://doi.org/10.3390/nu5072502)
 43. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020; 12(7): 2097. DOI: [10.3390/nu12072097](https://doi.org/10.3390/nu12072097)
 44. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep.* 2020; 10: 20191. DOI: [10.1038/s41598-020-77093-z](https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z)
 45. Thickett DR, Moromizato T, Litonjua AA, Amrein K, Quraishi SA, Lee-Sarwar KA, et al. Association between prehospital vitamin D status and incident acute respiratory failure in critically ill patients: A retrospective cohort study. *BMJ Open Respir Res.* 2015; 2(1): e000074. DOI: [10.1136/bmjresp-2014-000074](https://doi.org/10.1136/bmjresp-2014-000074)
 46. Morris G, Bortolasci CC, Puri BK, Olive L, Marx W, O'Neil A, et al. The pathophysiology of sars-cov-2: A suggested model and therapeutic approach. *Life Sci.* 2020; 258: 118166. DOI: [10.1016/j.lfs.2020.118166](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118166)
 47. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(6): 812–821. DOI: [10.1164/rccm.202005-1583OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1583OC)
 48. Rondanelli M, Miccono A, Lamborghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P, et al. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds—Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. *Evid-Based Complement. Evid Based Complement Alternat Med.* 2018; 2018: 5813095. DOI: [10.1155/2018/5813095](https://doi.org/10.1155/2018/5813095)
 49. Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, Kirking HL, Christiansen D, Joshi K, et al. First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. *Lancet.* 2020; 395(10230): 1137–1144. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30607-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3)
 50. Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, et al. High SARS-CoV-2 attack rate following exposure at a choir practice—Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 606–610. DOI: [10.15585/mmwr.mm6919e6](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6)
 51. Huang N, Pérez P, Kato T, Mikami Y, Okuda K, Gilmore RC, et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. *Nat Med.* 2021; 27(5): 892–903. DOI: [10.1038/s41591-021-01296-8](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01296-8)
 52. Dzedzic A, Wojtyczka R. The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health. *Oral Dis.* 2021; 27(Supl. 3): 703–706. DOI: [10.1111/odi.13359](https://doi.org/10.1111/odi.13359)
 53. González AN, Magaletskey K, Carrillo PM, Masdemont BL, Ibarguren AM, Rodríguez MF, et al. Are Oral Mucosal Changes a Sign of COVID-19? A Cross-Sectional Study at a Field Hospital. *Actas Dermosifiliogr.* 2021; 112(7): 640–644. DOI: [10.1016/j.ad.2021.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.02.007)
 54. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009; 169(4): 384–390. DOI: [10.1001/archinternmed.2008.560](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.560)
 55. Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, Hutter MM, Camargo CA. Association between preoperative 25-hydroxyvitamin D level and hospital-acquired infections following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *JAMA Surg.* 2014; 149(2): 112–118. DOI: [10.1001/jamasurg.2013.3176](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3176)
 56. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019) (April 8, 2020). Disponible en: <https://ssrn.com/abstract=3571484>, <https://doi.org/10.2139/ssrn.3571484>
 57. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. 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(12): 1434–1437. DOI: [10.1111/apt.15777](https://doi.org/10.1111/apt.15777)

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero de personas físicas o morales.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.