

**JORNADA CIENTÍFICA XL ANIVERSARIO**  
**CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICO QUIRÚRGICAS**

**CIMEQ**

**Helioterapia en tiempos de COVID**

Jorge Enrique Martín Cordero<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-0610-0040>

Yohyma de la Torre Chávez<sup>2</sup>

Armando García Espinosa<sup>2</sup>

1. Dr. Ciencias Médicas. Especialista segundo grado en Medicina Física y Rehabilitación
2. Especialista primer grado en Medicina Física y Rehabilitación

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba

Autor para la correspondencia: [jorge.martin@infomed.sld.cu](mailto:jorge.martin@infomed.sld.cu)

**Resumen**

Desde el 2020, la comunidad mundial experimenta la pandemia de la COVID-19 que afecta prácticamente a todos los países. A partir de la alta incidencia, complicaciones y mortalidad, han colapsado sistemas de salud. Se buscan opciones terapéuticas que contribuyan con una evolución positiva de paciente, desde combinaciones de fármacos hasta la fabricación de un número todavía muy limitado de vacunas. Se necesitan estrategias preventivas y de abordaje de un gran número de sobrevivientes que quedan con secuelas. La Helioterapia tiene descritos mecanismos que producen inmunomodulación. Se revisó la literatura disponible, con énfasis en el período 2016-2021 con el objetivo de identificar estudios que aporten información sobre los efectos biológicos y terapéuticos de la luz solar que pudieran ser útiles en la prevención y rehabilitación de secuelas de la COVID-19. Para cumplir con tal propósito se recurrió a diferentes bases de datos electrónicas (MedLine, Enbase, Lilacs, SciELO, Pubmed. Biblioteca virtual de Salud). Se identificaron al menos 6 mecanismos por los cuales la Helioterapia pudiera realizar una contribución positiva en la prevención y el tratamiento de las secuelas de la COVID-19. Se

identificaron factores que pueden influir en los resultados. Se realizó la propuesta de un esquema de exposición, con dosis mínimas y seguras.

**Palabras clave:** Helioterapia; Luz solar y salud; fisioterapia; COVID-19, rehabilitación

## **Introducción**

Las pandemias son tan antiguas como la humanidad misma. El término cuarentena, nace en 1374 en el apogeo de la peste negra; durante este periodo, los barcos debían atracar cerca al puerto sin permitir que la tripulación llegara a tierra.<sup>(1)</sup> Las pandemias son desafíos extraordinarios de salud pública que exigen respuestas específicas y coordinadas por parte de los sistemas de atención médica y los gobiernos.<sup>(2,3)</sup>

Desde el 2020, la comunidad mundial experimenta la pandemia de la COVID-19 que afecta prácticamente a todos los países. Casi desde el principio, ha planteado el espectro de fallas totales en los diferentes sistemas de salud para hacer frente al "aumento" de la demanda, poniendo no solo a las víctimas de Covid-19 en riesgo, sino a todas las demás personas que requieren servicios de atención médica.<sup>(2,4)</sup>

El impacto de la pandemia ha sido más profundo entre todas las profesiones en las que el contacto estrecho y sostenido es esencial, de las cuales la fisioterapia es una.<sup>(5)</sup> Un primer reto era garantizar el equipo de protección personal necesario para brindar una atención segura al paciente.<sup>(3,5,6)</sup>

A partir de la cantidad de sobrevivientes, la sintomatología persistente y las secuelas que deja la enfermedad, se evidencia un aumento en las necesidades de fisioterapia, fundamentalmente en entornos comunitarios y domiciliarios, en centros de atención postagudos, para evitar la necesidad de rehospitalización.<sup>(3,5)</sup> Los investigadores buscan desesperadamente formas de protección accesibles y de bajo costo, particularmente para personas vulnerables por riesgo cardiovascular, diabetes y obesidad.<sup>(7,8,9)</sup>

En este período, también se ha impuesto una llamada de alerta sobre la necesidad de adaptar culturalmente los métodos de evaluación e

intervenciones en fisioterapia, incluyendo la adopción progresiva de la telerrehabilitación y la fisioterapia digital.<sup>(5,10,11,12,13,14)</sup>

Pueden existir diferentes ejemplos de terapia orientada para realizar en el domicilio durante la Pandemia. En este caso se propone la Helioterapia. No para que sustituya ninguna de las medidas orientadas por las autoridades o las medidas sostenidas en los diferentes protocolos médicos. Pero, la Helioterapia pudiera hacer una modesta contribución tanto en la prevención como en la convalecencia de la enfermedad.

Existen un grupo de razones por las cuales puede recomendarse su empleo durante la COVID-19. El valor terapéutico del sol tiene sus referentes desde antes de nuestra era.<sup>(1)</sup> Pero luego de su auge en diferentes momentos de la historia, ha estado por años prácticamente prohibido. Esto, a partir de referentes que apuntaban acerca de los riesgos de la exposición a la luz solar, como primera causa de cáncer de la piel.<sup>(15,16,17,18)</sup>

El objetivo general del presente artículo es actualizar el conocimiento científico relativo a la Helioterapia, y en particular, a los efectos biológicos, derivados de la incidencia de los rayos solares, que pudieran influir de forma directa e indirecta sobre la inmunocompetencia del individuo frente a la COVID-19 y proponer una guía comedida para la exposición de pacientes y personas.

## **Métodos**

La metodología utilizada en este trabajo se basó en la búsqueda y la selección de los artículos más relevantes acerca de la temática propuesta. Para cumplir con tal propósito se recurrió a diferentes bases de datos electrónicas. La búsqueda se llevó a cabo entre Septiembre 2020 y abril de 2021.

Como estrategia de búsqueda se realizó una revisión sistemática en diferentes bases de datos (MedLine, Enbase, Lilacs, SciELO, Pubmed. Biblioteca virtual de Salud), con énfasis en la bibliografía publicada desde enero de 2016 hasta Abril de 2021. Se inició la búsqueda mediante la combinación de palabras clave y operadores booleanos.

La ecuación de búsqueda utilizada fue: "Helioterapia Y COVID-19, O fisioterapia, O rehabilitación". Se descartaron las publicaciones en un idioma distinto a los idiomas español o inglés.

## **Desarrollo**

Durante más de un año, desde inicios del 2020, se ha hablado constantemente de la necesidad de estar inmunizado contra la COVID-19. Existe un esfuerzo mundial por conseguir, en calidad, efectividad y accesibilidad, las esperadas vacunas. Unas que ofrezcan una inmunidad específica ante el coronavirus.

Sin embargo, esta inmunidad específica se sustenta en una inmunidad general, básica. Es necesario conseguir y mantener un sistema inmunológico fuerte, para que las vacunas logren y luego mantengan una efectividad de bioprotección.

A continuación se exponen 6 relaciones de la luz solar, a tener en cuenta para recomendar la Helioterapia en tiempos de COVID.

### **1.- Luz solar y vitamina D**

La luz solar está considerada la fuente más importante para la obtención de vitamina D para el hombre. Desde hace años se intenta adicionarla de forma artificial a los alimentos, o brindarla en forma de suplemento. Cada día se encuentran más beneficios para la salud, relacionados con el papel de la vitamina D, dentro de los cuales se destaca la inmunomodulación.<sup>(18,19,20)</sup>

Durante la exposición a la luz solar, el 7-deshidrocolesterol de la piel, absorbe la radiación UV B y se convierte en previtamina D3, que a su vez se isomeriza en vitamina D3. La previtamina D3 y la vitamina D3 también absorben la radiación UV B y se convierten en una variedad de fotoproductos, algunos de los cuales tienen propiedades biológicas únicas. La forma circulante principal de vitamina D en sangre es la 25-hidroxivitamina D, pero la forma biológicamente activa es la 1,25-dihidroxivitamina D.<sup>(15)</sup>

Hoy se sabe que una gran parte de las células y órganos del cuerpo tienen receptores de vitamina D. Se plantea que al menos 1.000 genes diferentes están regulados por la vitamina D y sus fotoderivados, los más conocidos, implicados en el metabolismo del calcio y en las funciones neuromusculares. Pero muchos otros genes, estimulados por la vitamina D, influyen en el buen funcionamiento del sistema inmune.<sup>(21)</sup>

Para el Profesor William Grant,<sup>(17)</sup> quien dirige el Centro de Investigación sobre la Luz Solar, Nutrición y Salud, en San Francisco, la exposición comedida al sol y niveles adecuados de vitamina D, pueden conferir protección contra diferentes enfermedades, autoinmunes e infecciosas, planteamiento al cual se suman otros investigadores.

La vitamina D tiene una amplia gama de supuestos efectos antivirales, inmunomoduladores y cardiometabólicos, que pueden ayudar a combatir el COVID-19. Estos incluyen: inducción de antimicrobianos (catelicidina,  $\beta$ -defensinas, hepcidina); regulación de los niveles de tensioactivo pulmonar; función de las células endoteliales; autofagia (patógenos intracelulares diana); regulación de citocinas innatas (por ejemplo, IL-1 $\beta$ ); inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-6, TNF); y regulación de las respuestas de células T hiperactivas.<sup>(22,23)</sup>

Estos mecanismos pudieran explicar gran parte de la estacionalidad de las infecciones virales como la gripe, bronquitis, y gastroenteritis, y las infecciones bacterianas como la tuberculosis y la septicemia.<sup>(15,24,25)</sup>

Hoy es un hecho, que la magnitud de función defensiva del macrófago y del monocito, dos células esenciales en la inmunidad celular innata, está relacionada con los niveles desarrollados de 1,25-dihidroxitiamina D.<sup>(26,27)</sup>

Otras influencias reportadas de una exposición dosificada a la luz solar, mediadas por la vitamina D, pueden ser beneficiosas para evitar complicaciones en la COVID-19. Como la regulación de la presión arterial y la disminución de la mortalidad en general y en particular por causa cardiovascular.<sup>(20,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40)</sup>

Los efectos fotoquímicos comienzan desde el primer impacto de la radiación ultravioleta (UV) en la piel, no requieren grandes exposiciones. Son sutiles y delicados, trabajan a corto, a mediano y largo plazo. Sin embargo, son fáciles de bloquear. Desde hace décadas se comprobó, que una crema de protección solar, con apenas factor 8, es capaz de inhibir cualquier reacción fotobiológica, mediada por la vitamina D, inducida por el sol.<sup>(19)</sup>

Se ha experimentado el potencial en la suplementación con vitamina D para modular la gravedad de COVID-19, con al menos 70 revisiones.<sup>(22,23,41)</sup> Los análisis multiómicos de conjuntos de datos publicados han identificado a la vitamina D (entre un conjunto de otros candidatos) como un posible agente

profiláctico para la enfermedad.<sup>(42)</sup> Sin embargo, para Blanch Rubió J y su grupo,<sup>(43)</sup> recibir tratamiento con vitamina D, como suplemento, no cambió significativamente la incidencia de COVID-19 en un estudio de más de 2000 personas tratadas por afecciones reumáticas no inflamatorias..

## **2.- Luz solar y óxido nítrico**

Actualmente se reconocen otros mecanismos, además de la vitamina D, a través de los cuales, la luz solar produce inmunomodulación, entre otros beneficios.<sup>(18)</sup> Los fotoproductos formados bajo la acción de rayos UV, ingresan en el torrente circulatorio y se dispersan por toda la economía, estos ejercen influencia sobre los órganos y sistemas aislados, estimulan procesos de intercambio, fermentativos y activan procesos inmunológicos.<sup>(44,45)</sup>

La mayor parte de las investigaciones se concentran en los efectos de la luz UV en el metabolismo de la vitamina D y no siempre se aborda la importancia de otros mediadores como el óxido nítrico, el cual pudiera coadyuvar a reducir la mortalidad por COVID-19.<sup>(20)</sup>

La producción alterada de óxido nítrico local, a través de la disfunción endotelial y la expresión reducida de eNOS, así como la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico ocurre en hombres mayores y personas con comorbilidades como obesidad e hipertensión. Se hipotetiza que esto aumenta la mortalidad debido a COVID-19.<sup>(46,47)</sup> Además de su importancia en la función endotelial, el óxido nítrico es antitrombótico y muestra acciones antiinflamatorias.<sup>(30,48,49)</sup>

El óxido nítrico puede tener, además, efectos antivirales directos, incluida la inhibición de la replicación de varios virus en una etapa temprana y la activación de vías inmunes innatas para funciones antivirales más generalizadas.<sup>(50)</sup> Ya se evidenció anteriormente, que fue capaz de inhibir la replicación de SARS-CoV-1 y lo hizo mediante dos vías dependientes de S-nitrosilación.<sup>(51)</sup> Primero por la S-nitrosilación de la proteína pico del SARS-CoV-1, así evita la palmitoilación postraducciona necesaria para que se fusione con su receptor.<sup>(52)</sup> En segundo lugar, la replicación viral temprana está bloqueada por acciones sobre las cisteína proteasas del SARS-CoV-1.

El macrófago, una célula inmunitaria importante, cuya función es regulada por vitamina D, también resulta regulado el óxido nítrico. A partir de su interacción, estas células se "repolarizan" desde el tipo 1 (M1) hacia un fenotipo tipo 2 (M2),

neutralizando eficazmente el mediador proinflamatorio y la producción de especies reactivas por esta célula.<sup>(53)</sup>

La exposición a la radiación UV es un medio efectivo de aumentar la biodisponibilidad del óxido nítrico mediante la foto-liberación de los depósitos en la piel.<sup>(54)</sup> La “bioactividad” del óxido nítrico se moviliza luego a la circulación sistémica (como nitrito) para promover potencialmente la vasodilatación y la reducción de la presión arterial.<sup>(20,30)</sup>

Recientemente se ha planteado la hipótesis de que el donante de óxido nítrico, furoxan, puede actuar como inhibidor de la proteasa del SARS-CoV-2.<sup>(55)</sup> Por otra parte, tanto la vitamina D como el óxido nítrico promueven la función mitocondrial para limitar la formación de radicales libres y regular la sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), lo que pudiera limitar potencialmente la patogénesis del SARS-CoV-2.<sup>(56,57,58,59)</sup>

Una de las características preocupantes, en la evolución de la COVID-19 es la tormenta de citocinas, que puede ocurrir en la segunda semana de la enfermedad. Otros eventos relacionados pueden ser afecciones inflamatorias raras, como una enfermedad similar a Kawasaki descrita en niños mayores (es decir, síndrome multiinflamatorio en niños), que se caracteriza por dolor abdominal, disfunción cardíaca y shock.<sup>(60)</sup> Es posible que la cascada de mediadores antiinflamatorios producidos en respuesta a la exposición a la luz ultravioleta, incluido el óxido nítrico y la vitamina D, actúe en conjunto para prevenir potencialmente la tormenta de citocinas COVID-19.<sup>(61)</sup> Entre otras moléculas, modulan la interleucina-6 (IL-6), la proteína C reactiva y la inflamación inducida.<sup>(29,62,63,64)</sup>

Independientemente de los beneficios por la foto-movilización del óxido nítrico de la piel,<sup>(63,65,66)</sup> es probable que exista un papel para otros mediadores, a partir de dosis bajas de exposición a la luz solar. Incluidas, moléculas que afectan las vías neuroendocrinas y las que median los efectos antiinflamatorios de la radiación UV.<sup>(67)</sup>

### **3.- Luz solar y reloj circadiano**

Denominados ritmos biológicos circadianos y estacionales, son responsables de regular los procesos para que ocurran en momentos específicos del día, lo que facilita la adaptación a los cambios ambientales diurnos y estacionales. Son ejemplos la ingesta diaria de alimentos, la motilidad, la digestión, la

absorción, la relación hambre-saciedad, la relación actividad-descanso, la relación sueño-vigilia, la proliferación celular, el equilibrio electrolítico y en especial, las funciones inmunes.<sup>(68,69,70,71,72,73,74,75)</sup>

El reloj maestro influye indirectamente en el sistema inmunológico innato a través de diferentes sistemas biológicos y controla los relojes periféricos. De manera especial, el reloj maestro influye en el patrón de sueño.<sup>(76)</sup>

El ritmo circadiano es impulsado principalmente por la luz, que es detectada por la retina. Las células ganglionares de la retina se proyectan al núcleo supraquiasmático, donde radica el reloj circadiano maestro.<sup>(76)</sup> La luminosidad de la luz solar y su amplio espectro juega un papel trascendental directo e indirecto en la sincronización del ritmo circadiano.<sup>(77,78,79)</sup>

Durante el día, alcanza su punto máximo, el tono simpático, los niveles de cortisol, catecolaminas, los leucocitos efectores citotóxicos, así como la producción de determinadas citocinas antiinflamatorias como la IL-10, IL-17 e IL-6. Esta última es una citoquina proinflamatoria involucrada en la regulación de varios procesos fisiológicos, particularmente en la respuesta inmune, así como en la regulación del sueño, el metabolismo y los trastornos del estado de ánimo. La IL-6 es producida por una variedad de células, incluidos fagocitos mononucleares, células T, fibroblastos, astrocitos y células de microglía; su producción está regulada por el ritmo circadiano y la correlación claro/oscuras.<sup>(80)</sup>

Hoy se conoce que la desalineación circadiana causada por la pérdida de exposición al sol y la exposición crónica a luz artificial puede tener efectos negativos sobre la salud.<sup>(81,82,83,84)</sup> Entre las más fundamentadas, se encuentran las enfermedades cardiovasculares; la hipertensión<sup>109</sup>, arteriosclerosis, la trombosis, el síndrome coronario agudo y sus complicaciones.<sup>(68,85,86,87)</sup>

Se reconoce que una gran parte de las infecciones están estrechamente relacionadas con la disrupción de los ritmos circadianos, en términos de susceptibilidad, presentación clínica y gravedad.<sup>(83,88)</sup> El reloj circadiano funciona como una puerta que gobierna muchos aspectos del ciclo de inmunidad. Su desalineación influye en el surgimiento y curso de diferentes enfermedades inflamatorias, autoinmunes, incluso hasta llegar a la formación de un proceso anarcoproliferativo o cáncer.<sup>(73,74,84,85,86,87,88)</sup>



Además de los trastornos ya mencionados, se ha relacionado la desalineación circadiana con trastornos endocrinológicos, metabólicos, obesidad, enfermedades renales, y complicaciones en enfermedades críticas, así como la disminución de la calidad de vida y el incremento del tiempo de hospitalización.<sup>(84,89,90,91,92,93)</sup>

Una exposición comedida a la luz solar es capaz de revertir el proceso y regular el reloj maestro. De una vez mejorar los trastornos del sueño y por esta vía mejorar la respuesta a los diferentes tratamientos y en general, la calidad de vida.<sup>(94,95,96)</sup>

Se ha probado en el caso de las enfermedades autoinmunes, en el tratamiento del VIH/SIDA. Se logra identificar al menos dos vías en las que la Helioterapia, podría interactuar. Tanto por el incremento de los niveles de vitamina D, como por la regulación del ritmo circadiano y la restauración del sueño reparador.<sup>(1,15,97)</sup>

Es muy importante entender que la luminosidad del día es esencial para estimular el mecanismo. Recordar que el mayor estímulo es a través de la retina. Al salir en un día soleado con gafas oscuras durante toda la jornada, le hace perder esta oportunidad y ventaja biológica. La luminosidad como factor independiente, está asociada con el incremento de la sensibilidad a la insulina, la disminución de los niveles de triglicéridos y el colesterol.<sup>(98,99,100,101,102,103)</sup>

Numerosos referentes hacen énfasis en la capacidad de la luz solar en la sincronización del ritmo circadiano, la regulación de los niveles de melatonina y de cortisol en pacientes que sufrieron un ICTUS.<sup>(104,105,106)</sup>

En este sentido, Wang y Chen, reportaron recientemente resultados positivos de la exposición al sol, con respecto a la depresión, el estado de ánimo y la resistencia física. Estos resultados con exposiciones que en ningún caso sobrepasan los 30 min, en ciclos de tan solo 14 días de exposición.<sup>(107)</sup>

A partir de los reportes sobre la mejoría de la resistencia general, el estado de ánimo, y la respuesta inmunitaria adaptativa, la Helioterapia se ha convertido en una recomendación permanente ante la convalecencia de enfermedades y estadios post quirúrgicos. Aplicada en pequeñas dosis, tienen un gran efecto para elevar la vitalidad de los pacientes encamados o inmovilizados. Es muy interesante la experiencia obtenida por investigadores de la cronobiología, con

respecto al sueño, los trastornos del sueño, el sistema inmunológico y la relación con la COVID-19.<sup>(83,108,109,110)</sup>

#### **4.- Luz solar y secreción de melatonina**

Aunque está estrechamente vinculado al punto anterior, se consideró, exponer este mecanismo aparte, por su delicada importancia durante la Pandemia.

Al caer el sol, así como su significativa carga electromagnética y de luminosidad, se estimula la glándula pineal a secretar la hormona melatonina, en la noche.<sup>(94,111)</sup> La melatonina juega un papel importante en el reloj biológico interno durante el período oscuro del ciclo claro-oscuro.<sup>(70)</sup> Cuando coincide su pico máximo en sangre, con el ciclo de sueño; se da la clave para que se produzca el denominado "sueño reparador". Este es el "momento" de máxima regeneración de los tejidos dañados (en un ciclo de 24h), incluyendo los cartílagos articulares. Es el momento en que se produce una significativa inmunomodulación contra infecciones, prevención del cáncer, protección de la mucosa gastrointestinal y el hígado.<sup>(21,76)</sup>

Se sabe, que la asociación entre el sueño y niveles altos de melatonina, facilita la extravasación de células T y su posible redistribución a los ganglios linfáticos.<sup>(72,80)</sup> Se estimulan los monocitos a producir citocinas del tipo 1 (interleucina 12 [IL-12]). Estas citocinas desempeñan un papel fundamental para sintonizar la sinapsis entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos. De manera que el sueño actúa para aumentar globalmente la eficacia de las respuestas inmunitarias adaptativas. Favorece las respuestas inmunitarias hacia la inmunidad celular sobre la humoral.<sup>(112,113,114)</sup> Durante las últimas tres décadas se ha vuelto cada vez más claro que los monocitos median funciones, tanto protectoras como patógenas exquisitamente equilibradas en la enfermedad y la inmunidad.<sup>(113,115,116)</sup>

Durante la COVID-19 y todo el período de confinamiento, las personas han permanecido en casa, expuestas a radiaciones electromagnéticas artificiales como las que emiten los equipos móviles, tablets, televisores, lámparas de iluminación y el resto de los equipos electrodomésticos. Al ponerse el sol, todavía la magnitud de radiación y luminosidad recibida es grande y esto puede confundir la glándula pineal, por lo que se retrasa la liberación de la melatonina. Una vez liberada, no coincide con el momento de sueño, porque la persona está despierta toda la noche. Cuando sale el sol en la mañana y caen los

niveles de melatonina, es cuando el niño, el adolescente o el adulto, va a dormir. De esta forma no ocurre el necesario "sueño reparador". De manera que la desalineación circadiana sostenida puede tener repercusión negativa para la salud a largo plazo.

### **5.- Luz solar y otras reacciones de la piel**

La diversidad de respuestas del organismo ante la exposición al sol dependen de la interacción de la radiación con el tejido expuesto, el tiempo de exposición, el ángulo de incidencia de los rayos solares, de la temperatura ambiental, de la humedad relativa y del grado de nubosidad, entre otros factores.<sup>(117)</sup>

El 60 % de la radiación solar está compuesta por rayos infrarrojos, y estos son responsables de calentar la piel. La hiperemia producida durante el eritema solar, se caracteriza por la liberación de sustancias vasodilatadores y moléculas estimulantes de la migración linfocitaria. Estos son mecanismos independientes que también estimulan la respuesta inmunitaria.

Paralelamente, la reacción del organismo como defensa a la radiación UV, estimula el proceso de pigmentación de la piel mediante la producción de melanina.<sup>(1,118)</sup> mejora la función tiroides y se estimula el estado de ánimo, disminuyendo los estados depresivos.<sup>(1)</sup> La sensación de bienestar que aparece luego de la exposición puede estar relacionado con el hecho de que los keratinocitos de la piel, producen  $\beta$ -endorfinas, denominadas hormonas de la felicidad.<sup>(119)</sup>

Un factor esencial resulta el tipo de piel que posee el paciente. Fitz-Patrick y Pathak (citado por Falcón Lincheta L<sup>(120)</sup>), reconocieron diferentes fototipos. Frente a la COVID-19 pareciera que una piel más pigmentada confiere menor protección tanto para la incidencia como para las complicaciones. La hipótesis de los investigadores es que los fototipos más pigmentados protegen más de la radiación solar, y a su vez, bloquean o limitan, la producción de fotomediadores como los descritos en esta sistematización.<sup>(38,121,122,123)</sup>

### **6.- Luz solar y ubicación geográfica**

Ya el Sol tuvo su momento de gloria terapéutica, cuando en 1903, Niels Ryberg Finsen obtuvo el Premio Nobel, por sus aportes en el tratamiento de la Tuberculosis. Un poco después, en 1918, durante la Pandemia de influenza, se estimó que la exposición al sol en el verano, redujo la mortalidad por neumonía. Desde hace una década, se planteaba que vivir cerca del ecuador terrestre,

puede reducir el riesgo de ciertas enfermedades infecciosas; se ha llegado a considerar, que la respuesta de inmunomodulación producida por la exposición a la luz UV, puede reducir un recuento de bacterias hasta un 50 %.<sup>(1,15,25,124,125,126,127,128)</sup>

Con respecto a la COVID-19, se han revisado las asociaciones entre los proxies para la exposición al sol (que incluyen: estación, latitud, niveles de UV ambiental), los efectos de las medidas de distanciamiento social sobre los niveles de exposición solar.<sup>(7)</sup>

En el año 2020 se han informado gradientes positivos entre las tasas de mortalidad por COVID-19 y la latitud. Se observó un aumento de las muertes en latitudes  $> 35^\circ \text{ N}$ .<sup>(129)</sup> También se hicieron observaciones similares en los EE. UU.<sup>(130)</sup> Para el 2 de abril de 2020, utilizando datos nacionales de la Organización Mundial de la Salud, se informaron asociaciones positivas entre la latitud y los casos de COVID-19 ( $r = 0.54$ ,  $p < 0.01$ ) o muertes ( $r = 0.38$ ,  $p < 0.01$ ).<sup>(131)</sup> Se observaron hallazgos similares para 88 países.<sup>(132)</sup>

Datos recopilados de 128 países y 98 estados, correlacionaron los niveles de luz UV incidentes inversamente con la tasa máxima de aumento de las infecciones por SARS-CoV-2.<sup>(133)</sup> De manera similar, en un estudio de 359 regiones de China, Italia, EE. UU., España, Canadá y Australia, la irradiancia solar promedio ( $\text{W} / \text{m}^2$ ) y el índice UV (ponderado por eritema para la exposición a los rayos UV B) se correlacionaron inversamente con los casos de COVID-19 por cada 100,000 personas.<sup>(134)</sup>

Utilizando datos de 173 países, en 3235 regiones, se estimaron los niveles de intensidad de la radiación UV en la superficie para reducir la tasa de crecimiento diario en los casos de COVID-19.<sup>(135)</sup> También se observaron asociaciones significativas entre un índice UV más alto y una prevalencia más baja de COVID-19 en las prefecturas japonesas y 33 ciudades en los EEUU.<sup>(136,137)</sup>

Se utilizó medición satelital, para correlacionar niveles medios de radiación UV A ambiental y las muertes por COVID-19, en un trío de estudios llevados a cabo en los EE. UU., Reino Unido e Italia.<sup>(138)</sup>

Con respecto a los beneficios para el componente UV B de la luz solar, se observó una asociación negativa entre el índice UV y las muertes por COVID-19 en datos de 152 países utilizando modelos que consideraron otros efectos

potenciales del clima local (por ejemplo, temperatura, humedad) entre enero y mayo de 2020.<sup>(139)</sup> Un estudio en España también reportó asociaciones inversas beneficiosas entre la gravedad o muerte de COVID-19 y los niveles de UV ambiental local o las horas medias anuales de luz solar.<sup>(140)</sup>

Asyary y Verswati, fueron más allá y presentaron resultados en Yakarta (Indonesia) sobre el impacto positivo de la exposición al sol en la incidencia, mortalidad y sobre todo, en las fases de recuperación post COVID-19.<sup>(141)</sup>

Se prevé que las infecciones por SARS-CoV-2 establezcan en algún momento, una estacionalidad como otros virus.<sup>(7,142)</sup> En realidad, el transcriptoma humano muestra una fuerte estacionalidad, con casi un tercio de todos los genes involucrados, con una amplia regulación positiva de los genes antiinflamatorios observada en verano en voluntarios sanos, un proceso que puede estar regulado por la exposición a la luz solar.<sup>(143)</sup> Se estima que la estacionalidad de los coronavirus puede ser más probable en climas templados (que tienen estaciones más distintas y rangos de temperatura más amplios) que en climas tropicales.<sup>(144)</sup>

### **Defendiendo una propuesta**

Como se puede apreciar, la posición geográfica de Cuba bendice a la población con respecto a la luz solar y su posible influencia como factor de protección para la incidencia y las complicaciones de la COVID-19.

La Helioterapia debe ser directa sobre el cuerpo, progresiva e individualizada. Constituye una terapia a largo plazo, los mejores efectos se disfrutaron 1 a 2 meses después de la exposición, Rikli (citado por Ledermann W<sup>(1)</sup>), un pionero de la Helioterapia, decía que "los frutos de la cura solar en el verano se recogían en invierno".

Hay muchos referentes con respecto al riesgo de la exposición y el cáncer de piel, pero a la vez, existe evidencia observacional y experimental de que la exposición regular a la luz solar, contribuye a la prevención de determinados tipos de cáncer, como el de colon, mama, próstata, linfoma no Hodgkin, así como enfermedades crónicas como la esclerosis múltiple, hipertensión y la diabetes.<sup>(15,21,145)</sup>

Los beneficios descritos con la Helioterapia se obtienen con exposiciones gentiles que no sobrepasan la dosis de eritema mínimo. La aparición de un eritema solar; depende específicamente de la intensidad de la luz solar a que

se haya expuesto y el tipo de piel de cada persona (aparecerá antes, en pieles blancas que se han expuesto al sol). Con frecuencia aparece al cabo de las 2 horas y suele alcanzar su mayor intensidad de 12 a 14 horas después de la exposición al sol.<sup>(17,79,118,146)</sup>

Más allá del esquema clásico de dosificación descrito por Rollier en las primeras décadas del siglo pasado.<sup>(120,147)</sup> Se propone una exposición diaria entre 15 minutos para los fototipos más sensibles (piel más clara) y 30 minutos para los fototipos menos sensibles (piel más oscura). Entre 3 y 5 exposiciones semanales. En horarios comprendidos entre la media mañana, 9:00 a.m. y 10:00 a.m.; o en la tarde, entre las 4:00 p.m. y las 5:00 p.m. Tener en cuenta el % de superficie corporal a exponer, preconizar el torso, los brazos, las piernas. Una posibilidad de sinergia interesante, puede ser vincular la exposición a la luz solar, con una marcha corta. Como ejercicio aeróbico cuya respuesta adaptativa, puede estimular adicionalmente la inmunidad.<sup>(148)</sup>

Frente a esta Pandemia, no debiera dejarse toda la esperanza y responsabilidad a la efectividad de los candidatos vacunales que posee Cuba. Está demostrado que ninguna medida por sí sola, garantiza el 100% de protección. Todas las medidas planteadas hasta hoy mantienen su vigencia, y la presente sistematización, es un ejemplo de que hay otras medidas que se pueden y deben tener en cuenta.

### **Conclusiones**

Existen efectos biológicos derivados de la exposición a los rayos solares, que pueden influir positivamente en la inmunocompetencia para enfrentar la COVID-19, tanto en pacientes convalescientes, como en las personas en general.

Factores, como la intensidad de la radiación, el tiempo de exposición, la superficie corporal expuesta o el fototipo de piel, pueden influir en los resultados. Los efectos descritos, se pueden obtener, de forma progresiva y a largo plazo, a partir de pequeñas y seguras exposiciones semanales.

La evidencia científica con respecto a la Helioterapia es limitada, no solo por el reducido número de publicaciones, sino por la calidad metodológica de los estudios realizados. Se recomienda desarrollar otras investigaciones de una mayor calidad metodológica, como los estudios controlados y aleatorizados.

Ninguna especialidad puede, como la Medicina Física y Rehabilitación, mostrar y sugerir a otras, los beneficios de la Helioterapia. No solo para este momento de tragedia, sino para el futuro. Cada rehabilitador debe ser un promotor de los medios físicos terapéuticos. Específicamente los naturales, son esenciales, en una época con tantos déficits de recursos.

Siempre se puede tener la opción de esperar una evidencia grado A o grado B para la Helioterapia; mientras, la COVID-19 va a seguir arrebatando familiares, amigos, niños y el Sol, va a seguir saliendo cada día.

### Referencias bibliográficas

1. Ledermann W. El hombre y sus epidemias a través de la historia. Rev Chil infectología [Internet] 2003 [consultado 2020 Oct 12]; 20(notashist): 13-7, disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182003020200003](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020200003), doi.org/ 10.4067/s0716-10182003020200003.
2. Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J. COVID-19 and post intensive care syndrome: A call for action J Rehabil Med. [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 52(4): jrm00044. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286675/>, doi: 10.2340/16501977-2677.
3. Keeney T. Physical Therapy in the COVID-19 Pandemic: Forging a Paradigm Shift for Rehabilitation in Acute Care, Point of View [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 100(8):1265-7. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32453426/>, doi: 10.1093/ptj/pzaa097.
4. Seoane-Piedra JM, Rodríguez-Hernández EI, Cuellar CT, García-López AL. Protocolo de rehabilitación integral para pacientes posinfección al virus SARS CoV-2 de la COVID-19. Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 12(3): 22p. disponible en: <http://revrehabilitacion.sld.cu/index.php/reh/article/view/545/596>.

5. Rao PT. A Paradigm Shift in the Delivery of Physical Therapy Services for Children With Disabilities in the Time of the COVID-19 Pandemic. *Physical Therapy & Rehabilitation Journal* [Internet] 2021 [consultado 2021 Mar 13]; 101:1–3. disponible en: <https://academic.oup.com/ptj/article/101/1/pzaa192/5928661>, doi: 10.1093/ptj/pzaa192
6. Grabowski DC, Joynt Maddox KE. Postacute care preparedness for COVID-19: thinking ahead. *JAMA* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 323(20): 2007-8. disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763818>, doi: 10.1001/jama.2020.4686.
7. Figueroa-Triana JF, Salas-Márquez DA, Cabrera-Silva JS, Alvarado-Castro CC y Buitrago-Sadoval AF. COVID-19 y enfermedad cardiovascular, *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 27(3):166-74. disponible en: [https://rccardiologia.com/previos/RCC%202020%20Vol.%2027/RCC\\_2020\\_27\\_3\\_MAY\\_JUN/RCC\\_2020\\_27\\_3\\_166-174.pdf](https://rccardiologia.com/previos/RCC%202020%20Vol.%2027/RCC_2020_27_3_MAY_JUN/RCC_2020_27_3_166-174.pdf), doi.org/10.1016/j.rccar.2020.04.004.
8. Falvey JR, Burke RE, Malone D, Ridgeway KJ, McManus BM, Stevens-Lapsley JE. Role of physical therapists in reducing hospital readmissions: optimizing outcomes for older adults during care transitions from hospital to community. *Phys Ther.* [Internet] 2016 [consultado 2020 Oct 12]; 96(8):1125–34. disponible en: <https://academic.oup.com/ptj/article/96/8/1125/2864870>, doi.org/10.2522/ptj.20150526
9. Schüssler-Fiorenza SMR, Stineman MG, Pan Q, Bogner H, Kurichi JE, Streim JE and Xie D. Potentially avoidable hospitalizations among people at different activity of daily living limitation stages. *Health Serv Res.* [Internet] 2017 [consultado 2020 Oct 12]; 52(1):132–55. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5264127/>, doi: 10.1111/1475-6773.12484
10. Lee AC. COVID-19 and the advancement of digital physical therapist practice and telehealth. *Phys Ther.* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 100(7):1054–7. disponible en:



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197535/pdf/pzaa079.pdf>, doi: 10.1093/ptj/pzaa079.

11. Zar HJ, Dawa J, Fischer GB, Castro-Rodriguez JA. Challenges of COVID-19 in children in low- and middle-income countries. *Paediatr Respir Rev.* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 35:70–4. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7316049/>, doi: 10.1016/j.prrv.2020.06.016.
12. Cottrell MA, Russell TG. Telehealth for musculoskeletal physiotherapy. *Musculoskelet Sci Pract.* [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 13]; 48:102193. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7261082/>, doi: 10.1016/j.msksp.2020.102193.
13. Iannaccone S, Castellazzi P, Tettamanti A, Houdayer E, Brugliera L, de Blasio F, Cimino P, Ripa M, Meloni C, et al. Role of Rehabilitation Department for Adult Individuals With COVID-19: The Experience of the San Raffaele Hospital of Milan. *Arch Phys Med Rehabil.* [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 13]; 101(9): 1656-61. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7272153/>, doi: 10.1016/j.apmr.2020.05.015.
14. Fraga-Righetti R, Akemi-Onoue M, Aurea-Politi FV, Trigo-Teixeira D, de Souza PN, Seiko-Kondo C, Vieira-Moderno E, Gutierrez-Moraes I, Vasconcellos-Maida AL, et al. Physiotherapy Care of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - A Brazilian Experience. *Clinics* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 75:e2017. disponible en: <https://www.scielo.br/j/clin /a/n5RFTKvBGYT6nVyd7GMc3C/?lang=en>, doi: 10.6061/clinics/2020/e2017.
15. Wacker M and Holick MF, Sunlight and Vitamin D. A global perspective for health. *Dermatoendocrinol* [Internet] 2013 [consultado 2020 Oct 12]; 5(1): 51–108. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24494042/>, doi: 10.4161/derm.24494.
16. Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun?. *J Am Acad Dermatol.* [Internet] 2002 [consultado 2020 Oct 12]; 46(6):926–30. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12063493/>, doi: 10.1067/mjd.2002.121354.

17. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res.* [Internet] 2012 [consultado 2020 Oct 12]; 32(1):223–36. disponible en: <https://ar.iijournals.org/content/32/1/223>.
18. Van der Rhee HJ, de Vries E and Coebergh JW. Regular sun exposure benefits health. *Med Hypotheses* [Internet] 2016 [consultado 2020 Oct 12]; 97:34-7. disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/309303057\\_Regular\\_sun\\_exposure\\_benefits\\_health](https://www.researchgate.net/publication/309303057_Regular_sun_exposure_benefits_health), doi: 10.1016/j.mehy. 2016.10.011.
19. Matsuoka L., L.Ide, J. Wortsman, J.A. MacLaughlan, M.F.Holick. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet] 1987 [consultado 2020 Oct 12]; 64(6):1165-8. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3033008/>, doi: 10.1210/jcem-64-6-1165.
20. Gorman S and Weller RB. Investigating the Potential for Ultraviolet Light to Modulate Morbidity and Mortality From COVID-19: A Narrative Review and Update, *Front Cardiovasc Med.* [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 13]; 7:616527. disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2020.616527/full>, doi: 10.3389/fcvm. 2020.616527.
21. Mead MN. Benefits of Sunlight: A Bright Spot for Human Health. *Environ Health Perspect* [Internet] 2008 [consultado 2020 Oct 12]; 116(4):160–7. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2290997/>, doi: 10.1289/ehp.116-a160
22. Bishop E, Ismailova A, Dimeloe SK, Hewison M, White JH. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR Plus* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 5(1): e10405. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461279/>, doi: 10.1002/jbm4 .10405
23. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence regarding vitamin D and risk of covid-19 and its severity, *Nutrients* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 12(11): 3361. disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/11/3361>, doi: 10.3390/nu12113361.

24. Goering RV, Dockrell HM, Zuckerman M and Chiodini PL. The innate defences of the body. In: MIMS' Medical microbiology and Immunology, 6th ed: ELSEVIER; 2019. p. 64-79.
25. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. Toxicology [Internet] 2002 [consultado 2021 Feb 12]; 181-182:71–8. disponible en: <https://www.direct-ms.org/wp-content/uploads/2018/01/Ponsonby-UVB-review.pdf>, doi: 10.1016/S0300-483X(02)00257-3.
26. Li L, Yu P, Yang M, Xie W, Huang L, He C, Gosselink R, Wei Q, Jones AYM. Physical Therapist Management of COVID-19 in the Intensive Care Unit: The West China Hospital Experience. Physical Therapy & Rehabilitation Journal [Internet] 2021 [consultado 2021 Mar 30]; 101(1):1–10. disponible en: <https://academic.oup.com/ptj/article/101/1/pzaa198/5956734>, doi: 10.1093/ptj /pzaa198
27. Shukla H, Nair SR, Thakker D. Role of telerehabilitation in patients following total knee arthroplasty: evidence from a systematic literature review and meta-analysis. J Telemed Telecare [Internet] 2017 [consultado 2020 Oct 12]; 23(2):339–46. disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1357633X16628996>, doi: 10.1177/1357633X16628996
28. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. Hypertension [Internet] 1997 [consultado 2020 Oct 12]; 30(2):150–6. disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full /10.1161/01.HYP.30.2.150>, doi: 10.1161/01.HYP. 30.2.150.
29. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. Lancet [Internet] 1998 [consultado 2020 Oct 12]; 352(9129):709–10. disponible en: [https://link.springer.com/chapter/10.1007 /978-1-4615-5051-8\\_42](https://link.springer.com/chapter/10.1007 /978-1-4615-5051-8_42), doi: 10.1016/S0140-6736(05)60827-6.
30. Liu D, Fernandez BO, Hamilton MB, Lang NN, Gallagher JMC, Newby DE, Feelisch M, Weller RB. UVA irradiation of human skin vasodilates arterial vasculature and lowers blood pressure independently of nitric

- oxide synthase. *J. Invest. Dermatol.* [Internet] 2014 [consultado 2020 Oct 12]; 134(7):1839–46. disponible en: <https://eprints.soton.ac.uk/361502/1/2014%2520Li%2520-%2520jid201427a%2520with%2520Suppl.pdf>, doi: 10.1038/jid.2014.27.
31. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, Cavalier E, Pieber TR, Lappe JM, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet] 2011 [consultado 2020 Oct 12]; 75(5):575–84. disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2265.2011.04147.x>
32. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med.* [Internet] 2010 [consultado 2020 Oct 12]; 51(3-4):228–33. disponible en: <https://europepmc.org/article/med/20600257>, doi: 10.1016/j.ypmed.2010.06.013.
33. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol.* [Internet] 2012 [consultado 2020 Oct 12]; 109(3):359–63. disponible en: <https://europepmc.org/article/med/22071212>, doi: 10.1016/j.amjcard.2011.09.020.
34. Reid IR, Bolland MJ. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart* [Internet] 2012 [consultado 2020 Oct 12]; 98(8):609–14. disponible en: <https://heart.bmj.com/content/98/8/609.info>, doi: 10.1136/heartjnl-2011-301356.
35. Kent ST, Cushman M, Howard G, Judd SE, Crosson WL, Al-Hamdan MZ, McClure LA. Sunlight exposure and cardiovascular risk factors in the REGARDS study: a cross-sectional split-sample analysis. *BMC Neurol* [Internet] 2014 [consultado 2020 Oct 12]; 14: 133. disponible en: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-14-133>, doi: 10.1186/1471-2377-14-133.
36. Weller RB. The health benefits of UV radiation exposure through vitamin D production or non-vitamin D pathways. Blood pressure and cardiovascular disease, *Photochem Photobiol Sci.* [Internet] 2017

- [consultado 2020 Oct 12]; 16(3):374–80. disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1039/c6pp00336b>, doi: 10.1039/C6PP00336B.
37. Gorman S. Sun exposure: an environmental preventer of metabolic dysfunction? *Curr Opin Endocr Metabol Res*. [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 13]; 11:1–8. disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/337702573\\_Sun\\_exposure\\_An\\_environmental\\_preventer\\_of\\_metabolic\\_dysfunction](https://www.researchgate.net/publication/337702573_Sun_exposure_An_environmental_preventer_of_metabolic_dysfunction), doi: 10.1016/j.coemr.2019.11.001.
38. Weller RB, Wang Y, He J, Maddux FW, Usvyat L, Zhang H, Feelisch M and Kotanko P. Does incident solar ultraviolet radiation lower blood pressure? *J Am Heart Assoc* [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 30]; 9(5):e013837. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7335547/>, doi: 10.1161/JAHA.119.013837
39. Lindqvist PG, Epstein E, Landin-Olsson M, Ingvar C, Nielsen K, Stenbeck M, et al. Avoidance of sun exposure is a risk factor for all-cause mortality: results from the Melanoma in Southern Sweden cohort. *J Intern Med* [Internet] 2014 [consultado 2020 Oct 12]; 276(1):77–86. disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.12251>, doi: 10.1111/joim.12251.
40. Lindqvist PG, Epstein E, Nielsen K, Landin-Olsson M, Ingvar C, Olsson H. Avoidance of sun exposure as a risk factor for major causes of death: a competing risk analysis of the Melanoma in Southern Sweden cohort. *J Intern Med* [Internet] 2016 [consultado 2020 Oct 12]; 280(4):375–87. disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.12496> doi: 10.1111/joim. 12496.
41. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL and Bhattoa HP. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 12(4):988. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/340409592\\_Evidence\\_that\\_Vitamin\\_D\\_Supplementation\\_](https://www.researchgate.net/publication/340409592_Evidence_that_Vitamin_D_Supplementation_)

- Could\_Reduce\_Risk\_of\_Influenza\_and\_COVID-19\_Infections\_and\_Deaths, doi: 10.3390/nu12040988.
42. Barh D, Tiwari S, Weener ME, Azevedo V, Goes-Neto A, Gromiha MM and Ghosh P. Multi-omics-based identification of SARS-CoV-2 infection biology and candidate drugs against COVID-19. *Comput Biol Med.* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 126:104051. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7547373/>, doi: 10.1016/j.compbimed.2020.104051.
  43. Blanch-Rubió J, SoldevilaDomenech N, Tío L, Llorente-Onaindia J, Ciria-Recasens M, Polino L, Gurt A, de la Torre R, Maldonado R, et al. Influence of anti-osteoporosis treatments on the incidence of COVID-19 in patients with non-inflammatory rheumatic conditions. *Aging* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 12(20):19923–37. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7655189/>, doi: 10.18632/aging.104117.
  44. Armijo, M., San Martín, J. *Curas balnearias y climáticas*. Madrid: Ed. Complutense Madrid; 1994. p.1-33.
  45. Sutcliffe B. *El papel de la fisioterapia en la tercera edad*. Madrid: Colección Rehabilitación (INSERSO); 1992. p. 2-34.
  46. Ozdemir B, Yazici A. Could the decrease in the endothelial nitric oxide (NO) production and NO bioavailability be the crucial cause of COVID-19 related deaths?. *Med Hypotheses* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 144:109970. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276137/>, doi: 10.1016/j.mehy.2020.109970.
  47. Guan SP, Seet RCS, Kennedy BK. Does eNOS derived nitric oxide protect the young from severe COVID-19 complications?. *Ageing Res Rev.* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 64:101201. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7609225/>, doi: 10.1016/j.arr.2020.101201.
  48. Yuyun MF, Ng LL, Ng GA. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy?. *Microvasc Res.* [Internet] 2018 [consultado 2020 Oct 12]; 119:7–12. disponible en:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026286217301978?via%3Dihub>, doi: 10.1016/j.mvr.2018.03.012.
49. Makhoul S, Walter E, Pagel O, Walter U, Sickmann A, Gambaryan S, Smolenski A, Zahedi RP, Jurk K. Effects of the NO/soluble guanylate cyclase/cGMP system on the functions of human platelets. *Nitric Oxide* [Internet] 2018 [consultado 2020 Oct 12]; 76:71–80. disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S108986031730352X?via%3Dihub>, doi: 10.1016/j.niox.2018.03.008.
  50. Reiss CS, Komatsu T. Does nitric oxide play a critical role in viral infections?. *J Virol.* [Internet] 1998 [consultado 2020 Oct 12]; 72(6): 4547–51. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC109964/>, doi: 10.1128/JVI.72.6.4547-4551.1998.
  51. Akerstrom S, Mousavi-Jazi M, Klingstrom J, Leijon M, Lundkvist A, Mirazimi A. Nitric oxide inhibits the replication cycle of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* [Internet] 2005 [consultado 2020 Oct 12]; 79(3):1966–9. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC544093/>, doi: 10.1128/JVI.79.3.1966-1969.2005.
  52. Akerstrom S, Gunalan V, Keng CT, Tan YJ, Mirazimi A. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected, *J Virol.* [Internet] 2009 [consultado 2020 Oct 12]; 395(1):1–9. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7111989/>, doi: 10.1016/j.virol.2009.09.007.
  53. Adusumilli NC, Zhang D, Friedman JM, Friedman AJ. Harnessing nitric oxide for preventing, limiting and treating the severe pulmonary consequences of COVID-19, *Nitric Oxide* [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 30]; 103:4–8. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7362842/>, doi: 10.1016/j.niox.2020.07.003.
  54. Mowbray M, Mclintock S, Weerakoon R, Lomatschinsky N, Jones S, Rossi AG, Weller RB. Enzyme-independent NO stores in human skin:

- quantification and influence of UV radiation, *J Invest Dermatol* [Internet] 2009 [consultado 2020 Oct 12]; 129(4):834–42. disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15342780>, doi: 10.1038/jid.2008.296.
55. Al-Sehemi AG, Pannipara M, Parulekar RS, Patil O, Choudhari PB, Bhatia MS, et al. Potential of NO donor furoxan as SARS-CoV-2 main protease. (M(pro)) inhibitors: in silico analysis. *J Biomol Struct Dyn*. [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 30];1-15. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7441807/>, doi: 10.1080/07391102.2020.1790038.
56. Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev Endocr Metab Disord*. [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 21(4):495–507. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7343578/>, doi: 10.1007/s11154-020-09569-2.
57. Martin-Gimenez VM, Inserra F, Tajer CD, Mariani J, Ferder L, Reiter RJ, Manucha W. Lungs as target of COVID-19 infection: protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci*. [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 30]; 254:117808. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227533/>, doi: 10.1016/j.lfs.2020.117808.
58. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol*. [Internet] 2019 [consultado 2020 Oct 12]; 29(2):e2032. disponible en: <https://europepmc.org/article/med/30614127>, doi: 10.1002/rmv.2032.
59. Hii CS, Ferrante A. The non-genomic actions of vitamin D. *Nutrients* [Internet] 2016 [consultado 2020 Oct 12]; 8:135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808864/>, doi: 10.3390/nu8030135.
60. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children, *Nat Rev Immunol*. [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 20(8):453–4. disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0367-5>, doi: 10.1038/s41577-020-0367-5.



61. Hart PH, Norval M, Byrne SN, Rhodes LE. Exposure to ultraviolet radiation in the modulation of human diseases. *Annu Rev Pathol* [Internet] 2019 [consultado 2020 Oct 12]; 14:55–81. disponible en: [https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012809?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012809?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed), doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012809.
62. Goossens GH, Dicker D, Farpour-Lambert NJ, Frühbeck G, Mullerova D, Woodward E, Holm JC. Obesity and COVID-19: a perspective from the European association for the study of obesity on immunological perturbations, therapeutic challenges, and opportunities in obesity. *Obes Facts* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 13(4):439–52. disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/510719>, doi: 10.1159/000510719.
63. Dhamrait GK, Panchal K, Fleury NJ, Abel TN, Ancliffe MK, Crew RC, Croft K, Fernández BO, Minnion M. Characterising nitric oxide-mediated metabolic benefits of low-dose ultraviolet radiation in the mouse: a focus on brown adipose tissue. *Diabetologia* [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 30]; 63(1):179–93. disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-019-05022-5>, doi: 10.1007/s00125-019-05022-5.
64. Roy S, Mazumder T, Banik S. The association of cardiovascular diseases and diabetes mellitus with COVID-19. (SARS-CoV-2) and their possible mechanisms. *SN Compr Clin Med*. [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]:1-6. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7316523/>, doi: 10.1007/s42399-020-00376-z.
65. Geldenhuys S, Hart PH, Endersby R, Jacoby P, Feelisch M, Weller RB, Matthews V, Gorman S. Ultraviolet radiation suppresses obesity and symptoms of metabolic syndrome independently of vitamin D in mice fed a high-fat diet. *Diabetes* [Internet] 2014 [consultado 2020 Oct 12]; 63(11):3759–69. disponible en: <https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/ultraviolet-radiation-suppresses-obesity-and-symptoms-of-metaboli>, doi: 10.2337/db13-1675.

66. Fleury N, Feelisch M, Hart PH, Weller RB, Smoothy J, Matthews VB, Gorman Shelley. Sub-erythemal ultraviolet radiation reduces metabolic dysfunction in already overweight mice. *J Endocrinol* [Internet] 2017 [consultado 2020 Oct 12]; 233(1):81–92. disponible en: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/233/1/81.xml> doi: 10.1530/JOE-16-0616.
67. Slominski AT, Zmijewski MA, Plonka PM, Szaflarski JP, Paus R. How UV light touches the brain and endocrine system through skin, and why. *Endocrinology* [Internet] 2018 [consultado 2020 Oct 12]; 159(5):1992–2007. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5905393/>, doi: 10.1210/en.2017-03230.
68. Man AWC, Li H and Xia N. Circadian Rhythm: Potential Therapeutic Target for Atherosclerosis and Thrombosis. *Review Int J Mol Sci* [Internet] 2021 [consultado 2021 Mar 30]; 22(2):676. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7827891/>, doi: 10.3390/ijms22020676.
69. Voigt RM, Forsyth CB and Keshavarzian A. Circadian rhythms: a regulator of gastrointestinal health and dysfunction. *Review Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet] 2019 [consultado 2020 Oct 12]; 13(5):411-24. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6533073/>, doi: 10.1080/17474124.2019.1595588.
70. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *Review J Physiol Pharmacol* [Internet] 2011 [consultado 2020 Oct 12]; 62(2):139-50. disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/51219367\\_Gut\\_clock\\_Implication\\_of\\_circadian\\_rhythms\\_in\\_the\\_gastrointestinal\\_tract](https://www.researchgate.net/publication/51219367_Gut_clock_Implication_of_circadian_rhythms_in_the_gastrointestinal_tract).
71. Foo M, Bates DG, Akman OE. A simplified modelling framework facilitates more complex representations of plant circadian clocks. *PLoS Comput Biol* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 16(3):e1007671, disponible en:

- <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1007671>, doi: 10.1371/journal.pcbi.1007671. eCollection 2020 Mar.
72. Besedovsky L, Lange T and Born J. Sleep and immune function. Review Pflugers Arch [Internet] 2012 [consultado 2020 Oct 12]; 463(1):121-37. disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00424-011-1044-0>, doi: 10.1007/s00424-011-1044-0.
  73. Zhang Z, Zeng P, Gao W, Zhou Q, Feng T, Tian X. Circadian clock: a regulator of the immunity in cancer, Review Cell Commun Signal [Internet] 2021 [consultado 2021 Mar 30]; 19(1):37, disponible en: <https://biosignaling.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12964-021-00721-2>, doi: 10.1186/s12964-021-00721-2.
  74. Annamneedi VP, Park JW, Lee GS and Kang TJ. Cell Autonomous Circadian Systems and Their Relation to Inflammation, Review Biomol Ther (Seoul) [Internet] 2021 [consultado 2021 Mar 30]; 29(1):31-40. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7771839/>, doi: 10.4062/biomolther.2020.215.
  75. Veny M, Virgen-Slane R and Ware CF. TNF Superfamily in inflammation. In: Ley K, Inflammation Fundamental Mechanisms: World Scientific; 2018. p. 1-50.
  76. Dengler V, Westphalen K and Koeppen M. Disruption of Circadian Rhythms and Sleep in Critical Illness and its Impact on Innate Immunity. Review Curr Pharm Des [Internet] 2015 [consultado 2020 Oct 12]; 21(24):3469-76, disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26144943/>, doi: 10.2174/1381612821666150706 105034.
  77. Stothard ER, McHill AW, Depner CM, Birks BR, Moehlman TM, Ritchie HK, Guzzetti JR, Chinoy ED, LeBourgeois MK, et al. Circadian Entrainment to the Natural Light-Dark Cycle across Seasons and the Weekend. Curr Biol [Internet] 2017 [consultado 2020 Oct 12]; 27(4):508-13. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5335920/>, doi: 10.1016/j.cub.2016. 12.041.
  78. Maggio R, Vaglini F, Rossi M, Fasciani I, Pietrantonio I, Marampon F, Corsini GU, Scarselli M, Millan MJ. Parkinson's disease and light: The

- bright and the Dark sides. *Review Brain Res Bull* [Internet] 2019 [consultado 2020 Oct 12]; 150:290-6. disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0361923019302461?via%3Dihub>, doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.06.013.
79. Albert MR, Ostheimer KG. The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure: part 3. *J Am Acad Dermatol*. [Internet] 2003 [consultado 2020 Oct 12]; 49(6):1096–106. disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(03\)00021-5/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(03)00021-5/fulltext), doi: 10.1016/S0190-9622(03)00021-5.
80. Lange T , Dimitrov S and Born J, Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system, *Review Ann N Y Acad Sci* [Internet] 2010 [consultado 2020 Oct 12]; 1193:48-59. disponible en: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2009.05300.x>, doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05300.x.
81. Cho Y, Ryu SH, Lee BR, Kim KH, Lee E, Choi J. Effects of artificial light at night on human health: A literature review of observational and experimental studies applied to exposure assessment. *Review Chronobiol Int*. [Internet] 2015 [consultado 2020 Oct 12]; 32(9):1294-310. disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/282041293\\_Effects\\_of\\_artificial\\_light\\_at\\_night\\_on\\_human\\_health\\_A\\_literature\\_review\\_of\\_observational\\_and\\_experimental\\_studies\\_applied\\_to\\_exposure\\_assessment](https://www.researchgate.net/publication/282041293_Effects_of_artificial_light_at_night_on_human_health_A_literature_review_of_observational_and_experimental_studies_applied_to_exposure_assessment), doi: 10.3109/07420528.2015.1073158.
82. Wright KP, McHill AW, Birks BR, Griffin BR, Rusterholz T and Chinoy ED. Entrainment of the human circadian clock to the natural light-dark cycle. *Curr Biol* [Internet] 2013 [consultado 2020 Oct 12]; 23(16):1554-8, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4020279/> doi: 10.1016/j.cub.2013.06.039.
83. De Mello MT, Silva A, de Carvalho-Guerreiro R, Rodrigues-da-Silva F, Maculano-Esteves A, Poyares D, Piovezan R, Treptow E, Starling M, et al. Sleep and COVID-19: considerations about immunity, pathophysiology, and treatment. *Sleep Sci*. [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 13(3):199-209. disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7755266/>, doi: 10.5935/1984-0063.20200062.
84. Khanijow V, Prakash P, Emsellem HA, Borum ML and Doman DB. Sleep Dysfunction and Gastrointestinal Diseases, *Gastroenterol Hepatol (N Y)* [Internet] 2015 [consultado 2020 Oct 12]; 11(12):817-25. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849511/>.
85. Galdón-Castillo A, Galera-Mendoza L, Egea-González A, González-Olsen A, Sánchez-González Y y Paniagua-Soto J. Disorders affecting the digestive system during sleep. *Review Rev Neurol* [Internet] 2004 [consultado 2020 Oct 12]; 38(8):757-65. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15122546/>.
86. Codoñer-Franch P and Gombert M. Circadian rhythms in the pathogenesis of gastrointestinal diseases, Editorial *World J Gastroenterol* [Internet] 2018 [consultado 2020 Oct 12]; 24(38):4297-303. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6189841/>, doi: 10.3748/wjg.v24.i38.4297.
87. Rogers VE, Mowbray C, Rahmaty Z and Hinds PS. A Morning Bright Light Therapy Intervention to Improve Circadian Health in Adolescent Cancer Survivors: Methods and Preliminary Feasibility. *J Pediatr Oncol Nurs* [Internet] 2021 [consultado 2021 Mar 30]; 38(2):70-81. disponible en: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1043454220975457?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1043454220975457?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed), doi: 10.1177/1043454220975457.
88. Chen D, Yin Z and Fang B. Measurements and status of sleep quality in patients with cancers. *Review Support Care Cancer* [Internet] 2018 [consultado 2020 Oct 12]; 26(2):405-14. disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00520-017-3927-x>, doi: 10.1007/s00520-017-3927-x.
89. Magnúsdóttir SD and Sveinsdóttir EG. The role of sleep and sleep disorder management in reducing cardiovascular- and cardiometabolic risk and improving treatment outcomes. *Laeknabladid* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 106(11):517-22. disponible en:

- <https://europepmc.org/article/med/33107843>, doi: 10.17992/lbl.2020.11.607.
90. Davis EM, Ramani C, Quigg M. Neurologic Manifestations of Systemic Disease: Sleep Disorders, Review Curr Treat Options Neurol [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 22(10):30. disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11940-020-00639-z>, doi: 10.1007/s11940-020-00639-z.
91. Vernia F, Di Ruscio M, Ciccone A, Viscido A, Frieri G, Stefanelli G, and Latella G. Sleep disorders related to nutrition and digestive diseases: a neglected clinical condition. Int J Med Sci [Internet] 2021 [consultado 2021 Mar 30]; 18(3):593-603. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7797530/>, doi: 10.7150/ijms.45512.
92. Chakradeo PS, Keshavarzian A, Singh S, Dera AE, Esteban JPG, Lee AA, Burgess HJ, Fogg L, Swanson GR. Chronotype, social jet lag, sleep debt and food timing in inflammatory bowel disease. Sleep Med [Internet] 2018 [consultado 2020 Oct 12]; 52:188-95, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8177729/>, doi: 10.1016/j.sleep.2018.08.002.
93. Akıncı T, Melek Başar H. Relationship between sleep quality and the psychological status of patients hospitalised with COVID-19. Sleep Med [Internet] 2021 [consultado 2021 Mar 30]; 80:167-70. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7842153/>, doi: 10.1016/j.sleep.2021.01.034
94. Orr WC, Fass R, Sundaram SS, Scheimann AO. The effect of sleep on gastrointestinal functioning in common digestive diseases, Review Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 5(6):616-24. disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(19\)30412-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(19)30412-1/fulltext), doi: 10.1016/S2468-1253
95. Teliti M, Monti E, Comina M, Conte L, Vera L, Gay S, Saccomani G, Ferone D, Giusti M. A comparative cross-sectional study on sleep quality in patients with a history of differentiated thyroid carcinoma and its correlation with quality of life. Endocrine [Internet] 2021 [consultado 2021

- Mar 30]; disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-020-02591-z>, doi: 10.1007/s12020-020-02591-z.
96. Szalontai Ö, Tóth A, Pethő M, Keserű D, Hajnik T and Détári L. Homeostatic sleep regulation in the absence of the circadian sleep-regulating component: effect of short light-dark cycles on sleep-wake stages and slow waves. *BMC Neurosci* [Internet] 2021 [consultado 2021 Mar 30]; 22(1):13. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7913432/>, doi: 10.1186/s12868-021-00619-2.
97. González Maglio DH, Paz ML and Leoni J. Sunlight Effects on Immune System: Is There Something Else in addition to UV-Induced Immunosuppression?. *Biomed Res Int* [Internet] 2016 [consultado 2020 Oct 12]; 1934518, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187459/>, doi: 10.1155/2016/1934518.
98. Noordam R, Ramkisoensing A, Loh NY, Neville MJ, Rosendaal FR, van Dijk KW, van Heemst D, Karpe F, Christodoulides C and Kooijman S. Associations of Outdoor Temperature, Bright Sunlight, and Cardiometabolic Traits in Two European Population-Based Cohorts, *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2019 [consultado 2020 Oct 12]; 104(7): 2903–10. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6543772/>, doi: 10.1210/jc.2018-02532.
99. Pilz S, Kienreich K, Rutters F, de Jongh R, van Ballegooijen AJ, Grübler M, Tomaschitz A, Dekker JM. Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* [Internet] 2013 [consultado 2020 Oct 12]; 13(2):261–70. disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-012-0358-4>
100. Brouwer A, van Raalte DH, Diamant M, Rutters F, van Someren EJ, Snoek FJ, Beekman AT, Bremmer MA. Light therapy for better mood and insulin sensitivity in patients with major depression and type 2 diabetes: a randomised, double-blind, parallel-arm trial. *BMC Psychiatry* [Internet] 2015 [consultado 2020 Oct 12]; 15 (1):169. disponible en: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-015-0543-5>, doi: 10.1186/s12888-015-0543-5.

101. Bartelt A, John C, Schaltenberg N, Berbée JFP, Worthmann A, Cherradi ML, Schlein C, Piepenburg J, Boon MR, et al. Thermogenic adipocytes promote HDL turnover and reverse cholesterol transport. *Nat Commun.* [Internet] 2017 [consultado 2020 Oct 12]; 8:15010. disponible en: <https://www.nature.com/articles/ncomms15010>, doi: 10.1038/ncomms15010.
102. Marra K, LaRochelle EP, Chapman MS, Hoopes PJ, Lukovits K, Maytin EV, Hasan T and Pogue BW. Comparison of Blue and White Lamp Light with Sunlight for Daylight-Mediated, 5-ALA Photodynamic Therapy, in vivo. *Photochem Photobiol* [Internet] 2018 [consultado 2020 Oct 12]; 94(5): 1049–57. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6135665/>, doi: 10.1111/php.12923.
103. Salamon H, Bruiners N, Lakehal K, Shi L, Ravi J, Yamaguchi KD, Pine R and Gennaro ML. Vitamin D regulates lipid metabolism in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol.* [Internet] 2014 [consultado 2020 Oct 12]; 193:30–34. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073889/>, doi: 10.4049/jimmunol.1400736
104. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* [Internet] 2013 [consultado 2020 Oct 12]; 202:100–7. disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/vitamin-d-deficiency-and-depression-in-adults-systematic-review-and-metaanalysis/F4E7DFBE5A7B99C9E6430AF472286860>, doi: 10.1192/bjp.bp.111.106666.
105. West A, Simonsen S, Zielinsky A, Cyril N, Schønsted M, Sander B, Iversen H. The Effect of Circadian Light on Depressive Mood in Post Stroke Patient during Admission for Rehabilitation. *Stroke* [Internet] 2017 [consultado 2020 Oct 12]; 48(1): 13. disponible en: [https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/str.48.suppl\\_1.13](https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/str.48.suppl_1.13).
106. West AS, Sennels HP, Simonsen SA, Schønsted M, Zielinski AH, Hansen NC, Jennum PJ, Sander B, Wolfram F and Iversen HK. The



- effects of naturalistic light on diurnal plasma melatonin and serum cortisol levels in stroke patients during admission for rehabilitation: a randomized controlled trial. *Int. J. Med. Sci.* [Internet] 2019 [consultado 2020 Oct 12]; 16(1):125-34. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6332482/>, doi: 10.7150/ijms.28863
107. Wang SJ and Chen MY. The effects of sunlight exposure therapy on the improvement of depression and quality of life in post-stroke patients: A RCT study. *Heliyon* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; Jul; 6(7): e04379. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7364026/>, doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04379
108. Martins E Silva ES, Silva Ono BHV and Souza JC. Sleep and immunity in times of COVID-19, Review. *Rev Assoc Med Bras* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 66(2):143-7. disponible en: [https://www.scielo.br/j/ramb/a/3\\_zxxdsLZyvdmYYcRqkX5f5q/?lang=en](https://www.scielo.br/j/ramb/a/3_zxxdsLZyvdmYYcRqkX5f5q/?lang=en), doi: 10.1590/1806-9282.66.S2.143.
109. Barrea L, Pugliese G, Framondi L, Di Matteo R, Laudisio D, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G. Does Sars-Cov-2 threaten our dreams? Effect of quarantine on sleep quality and body mass index. *J Transl Med* [Internet] 2020; 18(1):318. disponible en: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02465-y>, doi: 10.1186/s12967-020-02465-y.
110. Fitzgerald C and Springs D. Heliotherapy and Ultra Violet Ray. *Physical Therapy & Rehabilitation Journal* [Internet] 1925 [consultado 2020 Oct 12]; 5(2): 7–9, disponible en: <https://doi.org/10.1093/ptj/5.2.7>
111. Vriend J and Reiter RJ. Melatonin feedback on clock genes: a theory involving the proteasome. Review *J Pineal Res* [Internet] 2015 [consultado 2020 Oct 12]; 58(1):1-11. disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12189>, doi: 10.1111/jpi.12189.
112. Lange T, Dimitrov S, Fehm HL, Westermann J, and Born J. Shift of monocyte function toward cellular immunity during sleep. *Arch Intern Med* [Internet] 2006 [consultado 2020 Oct 12]; 166(16):1695-700.

- disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/410828>, doi: 10.1001/archinte.166.16.1695.
113. Zhao M, Tuo H, Wang S and Zhao L. The Roles of Monocyte and Monocyte-Derived Macrophages in Common Brain Disorders. Review Biomed Res Int. [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 9396021. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7292983/>, doi: 10.1155/2020/9396021.
114. Dimitrov S, Lange T, Tieken S, Fehm HL and Born J. Sleep associated regulation of T helper 1/T helper 2 cytokine balance in humans. Clinical Trial Brain Behav Immun [Internet] 2004 [consultado 2020 Oct 12]; 18(4):341-8. disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889159103001442?via%3Dihub>, doi: 10.1016/j.bbi.2003.08.004.
115. Karlmark KR, Tacke F and Dunay IR. Monocytes in health and disease - Minireview. Review Eur J Microbiol Immunol (Bp) [Internet] 2012 [consultado 2020 Oct 12]; 2(2):97-102. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3956957/>, doi: 10.1556/EuJMI.2.2012.2.1.
116. Myles-Ashurst T, van Vreden C, Niewold P, Cole-King NJ. The plasticity of inflammatory monocyte responses to the inflamed central nervous system, Review Cell Immunol [Internet] 2014 [consultado 2020 Oct 12]; 291 (1-2):49-57. disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/263893481\\_The\\_plasticity\\_of\\_inflammatory\\_monocyte\\_responses\\_to\\_the\\_inflamed\\_central\\_nervous\\_system](https://www.researchgate.net/publication/263893481_The_plasticity_of_inflammatory_monocyte_responses_to_the_inflamed_central_nervous_system), doi: 10.1016/j.cellimm.2014.07.002.
117. Byrne SN. How much sunlight is enough? Photochemical & Photobiological Sciences [Internet] 2014 [consultado 2020 Oct 12]; 13(6):840–52. disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/261921602\\_How\\_much\\_sunlight\\_is\\_enough](https://www.researchgate.net/publication/261921602_How_much_sunlight_is_enough), doi: 10.1039/c4pp00051j.
118. Martín Cordero JE. Helioterapia, En su: Agentes Físicos Terapéuticos, 2da ed, La Habana: editorial Ecimed; 2010. p. 19-26.

119. Wintzen M, Yaar M, Burbach JP and Gilchrest BA. Proopiomelanocortin gene product regulation in keratinocytes. *J Invest Dermatol*. [Internet] 1996 [consultado 2020 Oct 12]; 106:673–8. disponible en: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)42512-6/pdf](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)42512-6/pdf), doi: 10.1111/1523-1747.ep12345496.
120. Falcón-Lincheta L y Martínez-Cardoso B. Dermatitis provocadas por la luz solar e influencia en la calidad de vida. *Revista Cubana de Medicina Militar* [Internet] 2012 [consultado 2020 Oct 12]; 41(3): 248-55. disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572012000300004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572012000300004).
121. Libon F, Cavalier E, Nikkels AF. Skin color is relevant to vitamin D synthesis. *Dermatology* [Internet] 2013 [consultado 2020 Oct 12]; 227(3):250–4. disponible en: <https://doi.org/10.1159/000354750>.
122. Halder RM, Bridgeman-Shah S. Skin cancer in African Americans. *Cancer* [Internet] 1995 [consultado 2020 Oct 12]; 75(2):667–73 disponible en: [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142\(19950115\)75:2%2B<667::AID-CNCR2820751409>3.0.CO;2-I](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142(19950115)75:2%2B<667::AID-CNCR2820751409>3.0.CO;2-I).
123. Brenner M, Hearing VJ. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem Photobiol* [Internet] 2008 [consultado 2020 Oct 12]; 84(3):539–49. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2671032/>, doi: 10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x.
124. 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. *Dermatoendocrinol* [Internet] 2009 [consultado 2020 Oct 12]; 1(4):215–9. disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2835877/>, doi: 10.4161/derm..4.9063
125. Vieira VM, Hart JE, Webster TF, Weinberg J, Puett R, Laden F, et al. Association between residences in U.S. northern latitudes and rheumatoid arthritis: A spatial analysis of the Nurses' Health Study. *Environ Health Perspect* [Internet] 2010 [consultado 2020 Oct 12];

- 118:957–61. disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2920915/> doi: 10.1289/ehp.0901861.
126. Holick MF. Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. *Nat Rev Endocrinol*. [Internet] 2011 [consultado 2020 Oct 12]; 7(2):73–5. disponible en:  
[https://www.researchgate.net/publication/49782132\\_Vitamin\\_D\\_Deficiency\\_in\\_2010\\_Health\\_Benefits\\_of\\_Vitamin\\_D\\_and\\_Sunlight\\_A\\_D-Bate](https://www.researchgate.net/publication/49782132_Vitamin_D_Deficiency_in_2010_Health_Benefits_of_Vitamin_D_and_Sunlight_A_D-Bate), doi: 10.1038/nrendo.2010.234.
127. Breuer J, Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Marziniak M, Mohan H, Bhatia U, Gross CC, Clausen BE, Weishaupt C, et al. Ultraviolet B light attenuates the systemic immune response in central nervous system autoimmunity. *Annals of Neurology* [Internet] 2014 [consultado 2020 Oct 12]; 75(5):739–58. doi: 10.1002/ana.24165.
128. Lee CH, Hong CH, Liao WT, Yu HS. Differential immunological effects of infrared irradiation and its associated heat in vivo. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* [Internet] 2016 [consultado 2020 Oct 12]; 155:98–103. disponible en:  
<https://europepmc.org/article/med/26774380>, doi: 10.1016/j.jphotobiol.
129. 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* [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 30]; 51:1434–7. disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264531/>, doi: 10.1111/apt.15777.
130. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection?. *Med Drug Discov* [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 30]; 6:100041. disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189189/>. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100041.
131. Sarmadi M, Marufi N, Kazemi Moghaddam V. Association of COVID-19 global distribution and environmental and demographic factors: an updated three-month study. *Environ Res* [Internet] 2020 [consultado

- 2021 Mar 30]; 188:109748. disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7258807/>, doi: 10.1016/j.envres.2020.109748.
132. Whittemore PB. COVID-19 fatalities, latitude, sunlight, and vitamin D. *Am J Infect Control* [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 30]; 48(9):1042–4. disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7319635/>, doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.193.
133. Merow C, Urban MC. Seasonality and uncertainty in global COVID-19 growth rates. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 30]; 117:27456–64. disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7959558/> doi: 10.1073/pnas.2008590117.
134. Guasp M, Laredo C, Urra X. Higher solar irradiance is associated with a lower incidence of COVID-19, *Clin Infect Dis* [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 30]; 71(16):2269–71. disponible en:  
<https://academic.oup.com/cid/article/71/16/2269/5840498>, doi: 10.1093/cid/ciaa575.
135. Carleton T, Cornetet J, Huybers P, Meng K, Proctor J. Global evidence for Ultraviolet Radiation Decreasing COVID-19 Growth Rates: Global Estimates and Seasonal Implication [Internet] 2021 [consultado 2021 Mar 30]; 118(1): e2012370118. disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7817154/>, doi: 10.1073/pnas.2012370118
136. Takagi H, Kuno T, Yokoyama Y, Ueyama H, Matsushiro T, Hari Y, Ando T. Higher temperature, pressure, and ultraviolet are associated with less COVID-19 prevalence: meta-regression of Japanese prefectural data. *Asia Pac J Public Health* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 32(8): 520-22. disponible en:  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1010539520947875>.
137. Takagi H, Kuno T, Yokoyama Y, Ueyama H, Matsushiro T, Hari Y, Ando T. The higher temperature and ultraviolet, the lower COVID-19 prevalence-meta-regression of data from large US cities. *Am J Infect Control* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 48(10):1281–5.

- disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7305730/>,  
doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.181.
138. Cherrie M, Clemens T, Colandrea C, Feng Z, Webb D, Dibben C, Weller RB. Ultraviolet a radiation and COVID-19 deaths: a multi country study. medRxiv [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 1-15. disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.03.20145912v3.full>,  
doi: 10.1101/2020.07.03.20145912.
139. Moozhipurath RK, Kraft L, Skiera B. Evidence of protective role of ultraviolet-B (UVB) radiation in reducing COVID-19 deaths. Sci. Rep [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 30]; 10(1): 17705. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7572372/>,  
doi: 10.1038/s41598-020-74825-z.
140. Muñoz-Cacho P, Hernandez JL, Lopez-Hoyos M, Martinez-Taboada VM. Can climatic factors explain the differences in COVID-19 incidence and severity across the Spanish regions?: an ecological study. Environ Health [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 30]; 106. disponible en: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-020-00660-4>.
141. Asyary A, Veruswati M. Sunlight exposure increased Covid-19 recovery rates: a study in the central pandemic area of Indonesia. Sci Total Environ [Internet] 2020 [consultado 2021 Mar 30]; 729: 139016. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184988/>,  
doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139016:139016. 10.1016/j.
142. Benedetti F, Pachetti M, Marini B, Ippodrino R, Gallo RC, Ciccozzi M, Zella D. Inverse correlation between average monthly high temperatures and COVID-19-related death rates in different geographical areas. J Transl Med [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 18:251. disponible en: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02418-5>,  
doi: 10.1186/s12967-020-02418-5.

143. Dopico XC, Evangelou M, Ferreira RC, Guo H, Pekalski ML, Smyth DJ, Cooper N, Burren OS, Fulford AJ, et al. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology. *Nat Commun* [Internet] 2015 [consultado 2020 Oct 12]; 6:7000. disponible en: <https://www.nature.com/articles/ncomms8000>.
144. Li Y, Wang X, Nair H. Global seasonality of human seasonal coronaviruses: a clue for postpandemic circulating season of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2?. *J Infect Dis* [Internet] 2020 [consultado 2021 Feb 12]; 222(7):1090–7. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454715/> 10.1093/infdis/jiaa436.
145. San Martín Bacaicoa J., Helioterapia, Talasoterapia y Climatología Médica, En: Martínez Morillo M, Pastor Vega JM y Sendra Portero F. *Manual de Medicina Física*: Harcourt Brace de España; 1998. p.411-22.
146. Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, Holick MF. SOLAR ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective. *Am J Public Health* [Internet] 2007 [consultado 2020 Oct 12]; 97(10):1746–54. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1994178/>, doi: 10.2105/AJPH.2006.091736.
147. Rollier A. Heliotherapy: Its Therapeutic, prophylactic and social value. *Am J Nurs*. [Internet] 1927 [consultado 2020 Oct 12]; 27:815–23. disponible en: <https://www.jstor.org/stable/3409092>
148. Bleda Andrés J y Orcajada Pérez J. Ejercicio físico: un posible aliado en la prevención de complicaciones en personas susceptibles de contraer COVID-19. *Fisioterapia* [Internet] 2020; [consultado 2021 Feb 12]; 42(5): 281-2. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7351428/>, doi: 10.1016/j.ft.2020.07.001.