

Efectos de la vitamina D sérico y suplemento en pacientes infectados por la COVID-19

Effect from the vitamin D serum and supplement in patients infection for the COVID-19

Henry Mejía-Zambrano^{1,a}

Resumen

Antecedentes: La enfermedad del COVID-19 provocado por el nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2, que apareció a finales del año 2019 en la provincia de Hubei, región de Wuhan de la República Popular de China. **Objetivo:** Determinar los efectos de la vitamina D sérico y suplemento en pacientes infectados por la COVID-19. **Métodos:** En esta revisión sistémica se incluyeron estudios experimentales y observacionales; estudios sobre los efectos de la vitamina D sérico y suplemento en pacientes con COVID-19; estudios con texto disponible y se incluyeron estudios en el idioma inglés y español. Se realizó una síntesis narrativa formal de los datos recogidos, no se realizó una síntesis estadística formal. Se evaluó la calidad metodológica de los artículos utilizando las herramientas de evaluación de la calidad del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI). **Resultados:** La seropositividad en los pacientes con el SARS-CoV-2 no se asocio con la deficiencia de la vitamina D3 (OR=0.99; IC 95%=0.85-1.16). La diferencia entre el grupo de vitamina D3 y el grupo de placebo no fue significativa para la mortalidad hospitalaria (7.6% frente a 5.1%; [IC 95%= -4.1% a 9.2%]). El ingreso a la unidad de cuidados intensivos (16.0% vs 21.2%; [IC 95%= -15.1% a 4.7%]); respectivamente. **Conclusión:** La deficiencia de vitamina D provoca el aumento en la hospitalización y la gravedad en los pacientes infectados por COVID-19. Además, la administración de vitamina D al parecer no produce eventos beneficiosos o adversos. Se necesitan más ensayos aleatorios clínicos.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, vitamina D (Fuente: DeSC)

Abstract

Background: The COVID-19 disease caused by the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, which appeared in late 2019 in Hubei province, Wuhan region of the People's Republic of China. **Objective:** To determine the effects of serum vitamin D and supplement in patients infected with COVID-19. **Methods:** Experimental and observational studies were included in this systemic review; studies on the effects of serum vitamin D and supplement in patients with COVID-19; studies with available text and studies in the English and Spanish language were included. A formal narrative synthesis of the collected data was carried out, no formal statistical synthesis was carried out. The methodological quality of the articles was evaluated using the quality assessment tools of the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). **Results:** Seropositivity in patients with SARS-CoV-2 was not associated with vitamin D3 deficiency (OR=0.99; 95% CI=0.85-1.16). The difference between the vitamin D3 group and the placebo group was not significant for hospital mortality (7.6% versus 5.1%; [95% CI= -4.1% to 9.2%]). Admission to the intensive care unit (16.0% vs 21.2%; [95% CI= -15.1% to 4.7%]); respectively. **Conclusion:** Vitamin D deficiency causes increased hospitalization and severity in patients infected with COVID-19. In addition, vitamin D administration does not appear to produce beneficial or adverse events. More randomised clinical trials are needed.

Keyword: SARS-CoV-2, COVID-19, vitamin D (Source: MeSH-NBCI)

¹Universidad Privada San Juan Bautista. Lima, Perú.

ORCID:

^a<https://orcid.org/0000-0001-7325-7796>

Correspondencia a:

Henry Williams Mejía Zambrano

Dirección Postal: Mz C Lt 10 R.C. Los claveles -Puente Piedra- Lima.

Email: henrymejiazambrano@gmail.com

Fecha de recepción: 26 de julio de 2021

Fecha de aprobación: 14 de enero de 2022

Citar como: Mejía-Zambrano H. Efectos de la vitamina D sérico y suplemento en pacientes infectados por la COVID-19. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 6(1): 33-42. Recuperado de: <http://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/1141>

2616-6097/©2022. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.



Introducción

La enfermedad del COVID-19 provocado por el nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), que apareció a finales del año 2019 en la provincia de Hubei, región de Wuhan de la República Popular de China (1). Ocasionalmente, una rápida infección por todos los países, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo declaró pandemia el 11 de marzo del 2020, incitando un gran problema en la salud pública a nivel mundial. Hasta el 19 de julio de 2021, la OMS reportó 190.597.409 casos confirmados y 4.093.145 decesos (2).

La vitamina D es una vitamina liposoluble que es esencial para mantener una buena salud, crecimiento y maduración de los huesos. La deficiencia de vitamina D se asocia con enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, cáncer y aumento en las tasas de mortalidad; además, de la depresión y la disminución de la función cognitiva están asociadas a la

alteración de la vitamina D, así como la edad avanzada y el alto índice masa corporal (IMC) aumentan el riesgo de la deficiencia de vitamina D (3). La vitamina D juega un papel importante en el monitoreo del sistema inmunológico, quizás incluyendo las reacciones inmunológicas de las infecciones virales respiratorias. Esto podría deberse a la capacidad de la vitamina D para regularizar el alza de beta-defensina 2 humana y el péptido antimicrobiano 37 (4). El aumento de secreción del péptido antimicrobiano catelicidina, la reducción de quimiocinas, la inhibición de células dendríticas y la activación de las células T son efectos de la vitamina D sobre el organismo y principalmente el pulmón (6). Según estudios la vitamina D protege contra las infecciones respiratorias de bacterias y virus (5).

En ausencia de un tratamiento específico y efectivo contra la COVID-19, las estrategias para reducir el efecto del virus se han vuelto extremadamente importantes, siendo el síndrome respiratorio agudo severo la causa de muerte, como consecuencia de una

reacción hiperinflamatoria multisistémica, principalmente una reacción inflamatoria a nivel pulmonar (7). La vitamina D logra equilibrar y controla la inmunidad, además de las reacciones oxidativas frente a cualquier infección y la COVID-19 (8). Por eso, el sistema renina angiotensina está relacionado con una respuesta inflamatoria, que tiene una función principal en la fisiopatología en la infección de la COVID-19 y puede estar regulada por la vitamina D en varios órganos (9). Durante la pandemia de COVID-19, se produjo una alta incidencia de casos moderados, graves y de mortalidad en personas mayores de edad, además, con enfermedades no transmisibles, pues estos están relacionados con la deficiencia crónica de vitamina D (10). La administración con calcifediol y la terapia disponible por COVID-19 en pacientes hospitalizados, demostró que una dosis alta de calcifediol o 25-hidroxivitamina D (25 [OH] D), el principal metabolito de la vitamina D, redujo la necesidad de tratamiento en hospitalización debido a la COVID-19 (11).

En algunos estudios se observaron que en varias partes del mundo han demostrado que las áreas con deficiencia de vitamina D tienen una mayor prevalencia de pacientes con COVID-19, además, de la prevalencia en la mortalidad y casos críticos en pacientes con COVID-19 (12,13). Es por eso, que en esta revisión sistemática se determinara los efectos de la vitamina D sérico y suplemento en pacientes infectados por la COVID-19.

Métodos

Este informe de revisión sistemática, se realizó conforme a los ítems de referencia para publicar protocolos de revisión sistemática y meta-análisis (PRISMA) (14).

Criterios de elegibilidad

En esta revisión sistemática se incluyeron a) estudios experimentales y observacionales; b) estudios sobre los efectos de la vitamina D sérico y suplemento en pacientes con COVID-19; c) estudios con texto disponible y d) se incluyeron estudios en el idioma inglés y español. Se excluyeron a) cartas al editor, resúmenes, documentos; b) estudios de los efectos de la vitamina D en no pacientes con COVID-19; c) estudios sin datos confiables; d) fuentes duplicadas y e) estudios distintos a los idiomas del español e inglés.

Búsqueda o estrategia de búsqueda

Se realizaron una búsqueda bibliográfica de literatura en Pub Med, MEDLINE y JAMA hasta el 24 de junio de 2021. El autor elaboró las estrategias de búsqueda, según las recomendaciones del Manual Cochrane de revisiones sistemáticas. Se empleó términos de búsqueda de vocabulario controlado para MEDLINE (MeSH), enlazados en término de texto para cada uno de los conceptos seleccionados mediante operadores booleanos: "COVID-19", "SARS-CoV-2", "VITAMIN D", "EFFECT VITAMIN D", "TREATMET AND COVID-19", "VITAMIN D AND COVID-19". No se

emplearon filtros de fecha ni restricción de formato del documento de búsqueda. Se realizaron estrategias de búsqueda, con la herramienta de búsqueda avanzada en la base de datos, antes de aprobar un consenso final de las estrategias de búsqueda. La estrategia de búsqueda completa está en el material suplementario de este informe de revisión. Se utilizó el programa de Mendeley, para la gestión de referencias bibliográficas, y para la eliminación de artículos duplicados.

Selección de estudios y extracción de datos

La revisión fue realizada por el autor. Se recuperaron los textos completos de los artículos para determinar la elegibilidad y verificar la lista de inclusión y exclusión. Se utilizó el programa Microsoft Excel para la extracción, almacenamiento y el análisis de datos. Se extrajo los siguientes datos: autor, referencia, país, población de estudio, calidad del estudio, diseño de estudio, resultados de los efectos de la vitamina D sérico y suplemento.

Síntesis de resultados

Se realizó una síntesis narrativa formal de los datos recogidos, no se realizó una síntesis estadística formal. La síntesis se centró en el análisis cualitativo de las manifestaciones clínicas mencionadas, en cada uno de los países de los estudios publicados.

Evaluación de la calidad de estudio

Se evaluó la calidad metodológica de los artículos utilizando las herramientas de evaluación de la calidad del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI) (15). Cada herramienta contiene criterios que evalúan la validez interna y el riesgo de sesgo. Los criterios se evaluaron como "Sí", "No" u "Otro" y se proporcionó una calificación general para cada estudio de los elementos calificados con una respuesta afirmativa: $\geq 75\%$ = Bueno, $50-75\%$ = Regular, $<50\%$ = malo.

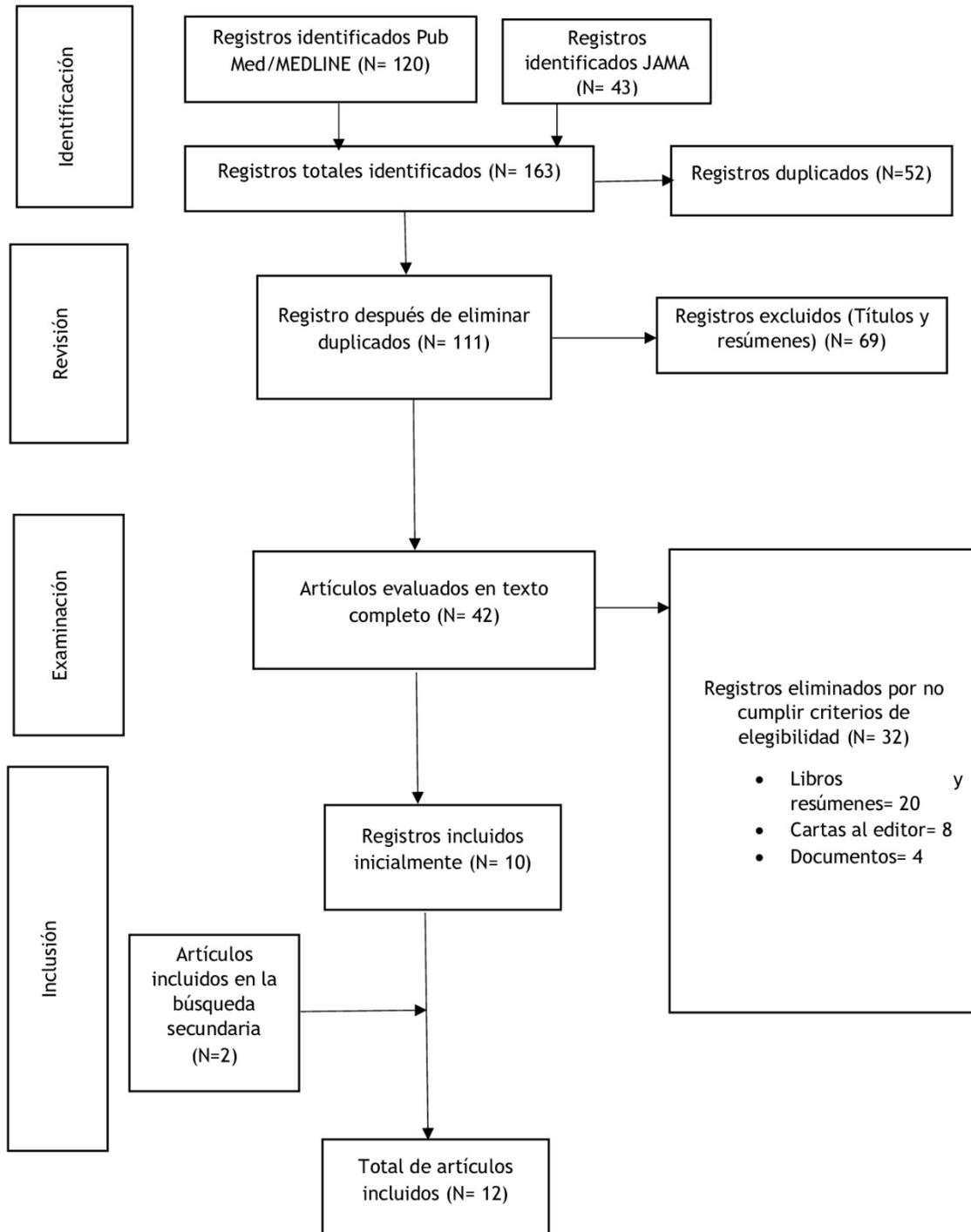
Resultados

Selección y características de los estudios

En la búsqueda inicial se identificó 163 resultados. Se eliminaron 111 resultados duplicados. Después de filtrar por títulos y resúmenes evaluamos 42 artículos en texto completo. Se registraron inicialmente 10 artículos que brindan información específica relacionada con los objetivos de este estudio. Además, se realizó una búsqueda secundaria de los 10 estudios incluidos inicialmente, de lo cual se incorporó 2 estudio adicional, resultando 12 estudios. Finalmente se adjuntaron 12 estudios: 3 estudios experimentales y 9 estudios observacionales, para sus posteriores análisis y 15 estudios sobre comentarios para esta revisión (Figura 1).

La mayoría de los artículos provienen de Singapur (1/12), Italia (2/12), USA (2/12), España (2/15),

Figura 1. Flujograma de selección de artículos



Brasil (1/12), Bélgica (1/12), Reino Unido (1/12), India (1/12) y Arabia Saudita (1/12). El total de la población de este estudio fueron de 345 440 pacientes. La mayoría fueron hombres y la edad promedio fue de 62 años, de los diferentes estudios (Tabla 01).

Lakkireddy M y et al (16), realizaron un ensayo aleatorizado controlado donde incluyeron 130 pacientes con firmados con COVID-19 y 87 sujetos (22 mujeres y 65 hombres) pudieron completar el estudio. La edad media de los pacientes que completaron el estudio fue de 45 ± 13 años. La edad media de los pacientes que recibieron vitamina D (44 pacientes) fue de 47 ± 12 años y en el grupo

de los que no recibieron vitamina D (43 pacientes) fue de 44 ± 14 años. El grupo de vitamina D recibió terapia Pulse D (suplementación diaria dirigida de 60.000 UI de vitamina D durante 8 o 10 días dependiendo de su índice masa corporal [IMC]) además del tratamiento estándar y el grupo que no recibieron tratamiento de vitamina D recibieron el tratamiento estándar. El nivel de vitamina D aumento de 16 ± 6 ng/ml a 89 ± 32 ng/ml después de la terapia de pulso D en el grupo de vitamina D y se observó una reducción significativa ($p < 0.01$) de todos los marcadores inflamatorios medidos. Las reducciones de marcadores en el grupo de quienes no recibieron vitamina D fueron insignificantes ($p > 0.05$). La diferencia en la

Tabla 01. Efectos de la vitamina D sérico y suplemento en pacientes con COVID-19

Autor (#ref)	País	Población de estudio (N)	Características de la población	Calidad del estudio	Diseño del estudio	Resultados de los efectos de la Vt. D séricos y suplementario sobre COVID-19
Lakkireddy M y et al (16)	India	87 pacientes	Pacientes con COVID-19 M=65 hombres M=22 Mujeres Edad Media=45 ±13 años	Bueno	ECA	Después de la terapia de pulso de vitamina D en el grupo de vitamina D se observó una reducción significativa de los marcadores inflamatorios ($p < 0.01$). La diferencia en la estancia hospitalaria media entre los grupos de vitamina D frente al grupo control no fueron significativas (13 ± 5 días vs 14 ± 5 días, respectivamente). Además; recibieron ventilación mecánica: 4 pacientes del grupo vitamina D y 5 del grupo control. Murieron 2 pacientes del grupo vitamina D y 5 pacientes murieron del grupo control.
Tan C y et al (17)	Singapur	43 pacientes	Pacientes con COVID-19 M= 26 hombres F= 17 mujeres Edad media=61.2 años	Malo	Estudio de Cohorte	Después de la terapia con vitamina D, vitamina B12 y óxido de magnesio en el grupo intervención, tuvieron respuestas significativas en los pacientes con alguna comorbilidad o la edad. Sin embargo, la exposición a vitamina D, magnesio y vitamina B12, se asociaron con razones de probabilidad de 0.13 (IC 95%=0.03-0.59) y 0.20 (IC 95%= 0.04-0.93) para la exposición a oxigenoterapia y en la UCI, respectivamente.
Ling S y et al (18)	Reino Unido	444 pacientes	Pacientes con COVID-19 M= 245 hombres F= 199 mujeres Edad media= 74 años	Malo	Estudio de Cohorte	La terapia de esfuerzo de colecalciferol se asoció con un riesgo reducido de mortalidad por COVID-19, luego del ajuste por posibles factores de confusión (OR=0.13, IC del 95%=0.05-0.35, $p < 0.001$). El tratamiento de esfuerzo de colecalciferol, independientemente de los niveles séricos iniciales de 25 (OH) D, parece estar asociado con un riesgo reducido de mortalidad en pacientes hospitalizados agudos ingresados con COVID-19.
Sulli A y et al (19)	Italia	65 pacientes	Pacientes con COVID-19 M= 30 hombres F= 35 mujeres Edad media=76 ± 13 años	Regular	Estudio de Cohorte	La vitamina D se encontró más baja en pacientes con COVID-19 con consolidación pulmonares múltiples ($p = 0.0001$) o difusas/afectación pulmonar intersticial grave que en aquellos con afectación leve ($p = 0.05$). Finalmente, se encontraron niveles séricos de vitamina D significativamente más bajos en los pacientes ancianos con COVID-19 que murieron durante la hospitalización, en comparación con los que sobrevivieron (mediana de 3.0 frente a 8.4 ng/ml, $p = 0.046$).
Alcala-Diaz JF y et al (20)	España	537 pacientes	Pacientes con COVID-19 M= 317 hombres F= 220 mujeres Edad media= 70 años	Regular	Estudio de Cohorte	Los pacientes que recibieron calcifediol después del ingreso tuvieron más probabilidades que los que no recibieron tratamiento de tener comorbilidad y una tasa más baja de puntuación CURB-65 para la gravedad de la neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (moderada o grave), proteína C reactiva, enfermedad renal crónica y nitrógeno ureico en sangre. En un modelo de regresión logística multivariable, ajustando los factores de confusión, hubo diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes que recibieron calcifediol en comparación con los pacientes que no lo recibieron (OR = 0.16, IC del 95%= 0.03 a 0.80).
Campi I y et al (21)	Italia	103 pacientes	Pacientes con COVID-19 M= 70 hombres F= 33 mujeres Edad media= 66.1 ± 14.1 años	Regular	Estudio prospectivo	Los pacientes con COVID-19 con síntomas graves tenían niveles de 25 (OH) D más bajos (18.2 ± 11.4 ng/ml) que los pacientes con COVID-19 levemente sintomáticos y los controles no infectados con SARS-CoV-2 (30.3 ± 8.5 ng /ml y 25.4 ± 9.4 ng /mL, respectivamente, $p < 0.0001$ para ambas comparaciones). Un aumento de 1 ng / ml en los niveles de 25 (OH) D se asoció con una reducción del 1% (IC del 95%= 0 a 2%, $p = 0.011$) del riesgo de ingreso en la UCI. Un aumento de 1 ng / ml en los niveles de 25-hidroxivitamina D se asoció con una reducción del 4% (IC del 95%=1 a 6%, valor $p = 0.002$) del riesgo de muerte.
De Smet D y et al (22)	Belgica	186 pacientes	Pacientes con COVID-19 M= 109 hombres F= 77 mujeres Edad media= 69 años	Malo	Estudio observacional	La deficiencia de vitamina D del ingreso no se confundió con la edad, etnia, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad de las arterias coronarias/hipertensión o diabetes y se asoció con la mortalidad (OR=3.87, IC del 95%=1.30-11.55), independientemente de la edad (OR=1.09, IC del 95%=1.03-1.14), enfermedad pulmonar crónica (OR=3.61, IC del 95%=1.18-11.09) y extensión del daño pulmonar expresado por la puntuación de gravedad de la tomografía pulmonar (OR=1.12, IC del 95%=1.01-1.25).

Li Y y et al (23)	Estados Unidos	18 148 pacientes	Pacientes con COVID-19 M= 5 978 hombres F= 12 170 mujeres Edad media= 47 años	Regular	Estudio de Cohorte	La seropositividad al SARS-CoV-2 no se asoció con un nivel de vitamina D menor de 20 ng /mL antes (OR=1.04; IC del 95%=0.88-1.22) o durante (OR=0.93; IC del 95%=0.79-1.09) la pandemia; tampoco se asoció con tener un nivel de vitamina D menor de 30 ng /mL antes (OR=1.09; IC del 95%=0.93-1.27) o durante (OR=1.05; IC del 95%=0.91-1.23) la pandemia. La seropositividad al SARS-CoV-2 se asoció con obesidad (OR=1.26; IC del 95%=1.08-1.46), no tener un título universitario (OR=1.40; IC del 95%=1.1-1.2) y asiático (OR=1.46; IC 95%=1.13-1.87), negro (OR=2.74; IC 95%=2.25-3.34), hispano (OR=2.65; IC 95%=2.15-3.27), indio americano o nativo de Alaska y nativo de Hawai u otro Isleño del Pacífico (OR=2.01; IC del 95%= 1.54-2.62) raza / etnia, y se asoció inversamente con presión arterial alta (OR=0.82; IC del 95%= 0.70-0.96), tabaquismo (OR=0.60; IC del 95%=0.47 -0.78).
Murai IH y et al (24)	Brasil	240 pacientes	Pacientes con COVID-19 M= 136 varones F= 104 mujeres Edad media=56.2 años	Bueno	ECA	La mediana de la estancia hospitalaria no fue significativamente diferente entre los grupos de vitamina D3 (7.0 [4.0-10.0] días) y placebo (7.0 [5.0-13.0] días) (rango logarítmico p= 0.59; OR para alta hospitalaria= 1,07; IC 95%=0.82-1.39; p = 0.62). La diferencia entre el grupo de vitamina D3 y el grupo de placebo no fue significativa para la mortalidad hospitalaria (7.6% frente a 5.1%; diferencia=2.5% [IC del 95%= -4.1% a 9.2%]; p = 0.43), ingreso a la unidad de cuidados intensivos (16.0% vs 21.2%; diferencia=-5.2% [IC 95%= -15.1% a 4.7%]; p = 0.30), o necesidad de ventilación mecánica (7.6% vs 14.4%; diferencia= -6.8% [IC del 95%= -15.1% a 1.2%]; P = 0.09). Los niveles séricos medios de 25 (OH) D aumentaron significativamente después de una dosis única de vitamina D3 frente a placebo (44.4 ng /ml frente a 19.8 ng /ml; diferencia, 24.1 ng /ml [IC del 95%=19.5-28.7]; p<0.001).
Oristrell J y et al (25)	España	108 343 pacientes con colecalfiferol y 216 686 pacientes del grupo control	Pacientes con COVID-19 M= 17 % varones F= 83 % mujeres Edad media= 70 años	Regular	Estudio de Cohorte	El uso de calcifediol (n= 134 703) no se asoció con un riesgo reducido de infección por SARS-CoV-2 o mortalidad en toda la cohorte. Sin embargo, los pacientes en tratamiento con calcifediol que alcanzaron niveles séricos de 25 (OH) D ≥ 30 ng / ml también tuvieron menor riesgo de infección por SARS-CoV2, menor riesgo de COVID-19 grave y menor mortalidad por COVID-19 en comparación con los pacientes con deficiencia de 25 (OH) D que no recibieron suplementos de vitamina D (88/16276 [0.5%] frente a 96/7616 [1.3%]; HR=0.56 [IC 95%=0.42-0.76], p<0.001).
Meltzer D y et al (26)	Estados Unidos	489 pacientes	Pacientes con COVID-19 M= 123 varones F= 366 mujeres Edad media= 49.2 años	Regular	Estudio de Cohorte	En el análisis multivariado, la prueba positiva de COVID-19 se asoció con el aumento de la edad hasta los 50 años (OR= 1.06; IC del 95%=1.01-1.09; p=0.02); raza no blanca (OR=2,54; IC del 95%=1.26 a 5.12; p= 0.009) y probablemente estado deficiente en vitamina D (OR=1.77; IC del 95%=1.12 a 2.81; p= 0.02) en comparación con el nivel probable de vitamina D suficiente. Las tasas de COVID-19 previstas en el grupo deficiente de vitamina D fueron del 21,6% (IC del 95%, 14,0% -29,2%) frente al 12,2% (IC del 95%, 8,9% -15,4%) en el grupo suficiente de vitamina D.
Sabico S y et al (27)	Arabia Saudita	69 pacientes	Pacientes con COVID-19 M= 34 varones F= 35 mujeres Edad media= 60 años	Bueno	ECA	La suplementación con vitamina D durante 2 semanas provocó un aumento significativo en los niveles séricos de 25 (OH) D solo en el grupo de 5000 UI (p ajustado = 0.003). Las comparaciones dentro de los grupos también mostraron una disminución significativa en el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de IL-6 con el tiempo en ambos grupos (valores de p <0.05), pero no fue clínicamente significativa en las comparaciones entre ambos grupos.

N= numero de la poblacion, M= masculino, F= femenina, vit. D= vitamina D, 25 (OH) D= 25-hidroxivitamina D, UI= unidad internacional, UCI= unidad de cuidados intensivos, ECA= ensayo controlado aleatorizado, OR= odd ratio, IC del 95%= intervalo de confianza del 95%, p= nivel de significancia.

reducción de marcadores inflamatorios del grupo vitamina D respecto al grupo que no recibieron vitamina D fueron muy significativas (p<0.01). La diferencia en la estancia hospitalaria media entre los grupos de vitamina D versus

el grupo que no recibieron vitamina D (13 ± 5 días frente a 14 ± 5 días) no fue significativa (p=0.9). Se requirió apoyo de cuidados intensivos para 9 pacientes (4 del grupo de vitamina D y 5 del grupo que no recibieron vitamina D) y 7

de ellos murieron (2 del grupo de vitamina D y 5 del grupo que no recibieron vitamina D).

Tan C y et al (17), realizaron un estudio de cohorte, donde incluyeron a 43 pacientes mayores de 50 años con COVID-19 (15 recibieron vitamina D, vitamina B12 y magnesio y 26 recibieron tratamiento estándar). La terapia de consistió en una sola dosis oral diaria de 1000 UI de vitamina D3 (colecalfiferol), 150 mg de óxido de magnesio y 500 µg de vitamina B12 durante 14 días. En el análisis univariado, la edad y la hipertensión arterial tuvieron una influencia significativa en el resultado. Después de ajustar por edad o hipertensión por separado en un análisis multivariado, el grupo de intervención retuvo la importancia protectora. Menos pacientes tratados que los controles requirieron el inicio de la oxigenoterapia durante la hospitalización (17.6 % vs 61.5 %. $P=0.006$). La exposición a vitamina D, magnesio y vitamina B12 se asoció con razones de probabilidad de 0.13 (Intervalo de confianza [IC] del 95%; 0.03-0.59) y 0.20 (IC del 95% de 0.04-0.93) para la oxigenoterapia y el apoyo de cuidados intensivos.

Ling S y et al (18) realizaron un estudio donde reclutaron 444 pacientes (245 hombres y 199 mujeres, la edad media fue de 74 años), de las cuales 151 (16.0 %) recibieron terapia de esfuerzo con colecalfiferol. En la cohorte primaria, la terapia de esfuerzo de colecalfiferol se asoció con un riesgo reducido de mortalidad por COVID-19, luego del ajuste por posibles factores de confusión (OR=0.13, IC del 95%=0.05-0.35, $p<0.001$). Este hallazgo se repitió en una cohorte de validación de 541 pacientes (OR=0.38; IC del 95%=0.17-0.84, $p=0.018$). En este estudio observacional, tratamiento de esfuerzo de colecalfiferol, independientemente de los niveles séricos iniciales de 25-hidroxivitamina D, parece estar asociado con un riesgo reducido de mortalidad en pacientes hospitalizados agudos ingresados con COVID-19.

Sulli A y et al (19) realizaron un estudio de cohorte, donde se analizaron 65 pacientes consecutivos con COVID-19 (la edad media fue de 76 ± 13 años) y 65 pacientes controlados, emparejados con sexo y edad. Se encontraron niveles séricos de vitamina D significativamente más bajos en pacientes con COVID-19 que en pacientes controlados (mediana 7.9 vs 16.3 ng/ml, $p=0.001$). Curiosamente, se observó una correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y presión arterial de oxígeno (PaO_2) ($p=0.03$), saturación de oxígeno (SO_2) ($p=0.05$) y PaO_2/FiO_2 ($p=0.02$), mientras que se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre los niveles séricos de vitamina D y dímero D ($p=0.04$), proteína C reactiva ($p=0.04$) y porcentaje de O_2 en máscara Venturi ($p=0.04$). También se observó una correlación negativa entre los niveles séricos de vitamina D y la gravedad de la afectación pulmonar radiológica, evaluada por tomografía computarizada: Particularmente la vitamina D se encontró más baja en pacientes con COVID-19 con consolidación pulmonares múltiples ($p=0.0001$) o difusas/afectación pulmonar intersticial grave que en aquellos con afectación leve ($p=0.05$). Finalmente, se encontraron niveles séricos de vitamina D significativamente más bajos en los

pacientes ancianos con COVID-19 que murieron durante la hospitalización, en comparación con los que sobrevivieron (mediana de 3.0 frente a 8.4 ng/ml, $p=0.046$).

Alcala-Diaz JF y et al (20), realizaron un estudio de cohorte, donde reclutaron a 537 pacientes hospitalizados (317 hombres y 220 mujeres, la edad media fue de 70 años) y 79 (14.7 %) recibieron tratamiento con calcifediol (0.266 mg/capsula, 2 capsulas al ingreso y luego una capsula los días 3,7,14,21 y 28). En general, la mortalidad hospitalaria durante los primeros 30 días fue del 17,5%. El odd ratio (OR) de muerte para los pacientes que recibieron calcifediol (tasa de mortalidad del 5%) fue de 0,22 (IC del 95%, 0,08 a 0,61) en comparación con los pacientes que no recibieron dicho tratamiento (tasa de mortalidad del 20%; $p<0,01$). Los pacientes que recibieron calcifediol después del ingreso tuvieron más probabilidades que los que no recibieron tratamiento de tener comorbilidad y una tasa más baja de puntuación CURB-65 para la gravedad de la neumonía ≥ 3 (un punto por cada confusión, urea > 7 mmol / L, frecuencia respiratoria ≥ 30 / min, presión arterial sistólica <90 mm Hg o presión arterial diastólica ≤ 60 mm Hg y edad ≥ 65 años), síndrome de dificultad respiratoria aguda (moderada o grave), proteína C reactiva, enfermedad renal crónica y nitrógeno ureico en sangre. En un modelo de regresión logística multivariable, ajustando los factores de confusión, hubo diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes que recibieron calcifediol en comparación con los pacientes que no lo recibieron (OR = 0.16, IC del 95%= 0.03 a 0.80).

Campi I y et al (21), realizaron un estudio prospectivo donde incluyeron a 103 pacientes ingresados (70 varones y 33 mujeres, la edad media fue de 66.1 ± 14.1 años) por COVID-19 con síntomas graves, 52 pacientes con síntomas leves de COVID-19 y 206 pacientes sin infección por COVID-19 que formaron el grupo control. Los pacientes con COVID-19 con síntomas graves tenían niveles de 25 [OH] D más bajos (18.2 ± 11.4 ng/ml) que los pacientes con COVID-19 levemente sintomáticos y los controles no infectados con SARS-CoV-2 ($30.3 \pm 8,5$ ng /ml y 25.4 ± 9.4 ng /mL, respectivamente, $p < 0.0001$ para ambas comparaciones). Los niveles de 25 [OH] D e interleuquina 6 (IL-6) fueron, respectivamente, más bajos y más altos en pacientes con COVID-19 con síntomas graves ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) [14.4 ± 8.6 ng /ml y 43.0 (19.0-56.0) pg /ml, respectivamente], que en aquellos que no requirieron ingreso en UCI [22.4 ± 1.4 ng /mL, $p = 0.0001$ y 16.0 (8.0-32.0) pg /mL, $p = 0.0002$], respectivamente. Las tasas de prevalencia de la deficiencia de vitamina D fueron significativamente más altas en los pacientes que requirieron ingreso en la UCI que en los que no ingresado a UCI. El ingreso en la UCI se asoció inversamente con los niveles de 25 [OH] D controlado por edad, sexo, creatinina, IL-6, lactato deshidrogenasa, niveles de neutrófilos, linfocitos y plaquetas y la presencia de al menos una comorbilidad importante. Un aumento de 1 ng /ml en los niveles de 25[OH] D se asoció con una reducción del 1% (IC del 95%= 0 a 2% $p = 0.011$) del riesgo de ingreso en la UCI. La mortalidad se asoció inversamente con los niveles de 25 [OH] D controlado por edad, sexo,

diabetes, IL-6, proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa, células de neutrófilos, linfocitos y niveles de plaquetas. Un aumento de 1 ng/ml en los niveles de 25 [OH] D se asoció con una reducción del 4% (IC del 95%=1 a 6%, valor $p = 0.002$) del riesgo de muerte.

De Smet D y et al (22), realizaron un estudio retrospectivo, donde reclutaron a 186 pacientes (109 varones y 77 mujeres, la edad media fue de 69 años) diagnosticados con COVID-19. De los pacientes con COVID-19, el 59 % presentaba deficiencia de vitamina D al ingreso: el 47 % de las mujeres y el 67 % de los hombres. En particular, los pacientes varones con COVID-19 presentaron una 25 [OH] D progresivamente más baja con el avance del estadio radiológico, con tasas de deficiencia que aumentaron del 55 % en el estadio 1 al 74 % en el estadio 3. La deficiencia de vitamina D del ingreso no se confundió con la edad, etnia, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad de las arterias coronarias/hipertensión o diabetes y se asoció con la mortalidad (OR=3.87, IC del 95%=1.30-11.55), independientemente de la edad (OR=1.09, IC del 95%=1.03-1.14), enfermedad pulmonar crónica (OR=3.61, IC del 95%=1.18-11.09) y extensión del daño pulmonar expresado por la puntuación de gravedad de la tomografía pulmonar (OR=1.12, IC del 95%=1.01-1.25).

Li Y y et al (23), realizaron un estudio de cohorte, donde incluyeron a 18 148 pacientes (5 978 varones y 12 170 mujeres, la edad media fue de 47 años), además, se obtuvieron resultados de pruebas para SARS-CoV-2 IgG en 2020 y nivel de vitamina D de los periodos prepandémicos y pandémicos. Se observaron que 900 pacientes eran seropositivos, 4 498 tenían un nivel de vitamina D inferior a 20 ng/ml y 10 876 tenían un nivel de vitamina D inferior a 30 ng/ml antes de la pandemia. En modelos multivariados ajustados por edad, sexo, raza /etnia, educación, índice de masa corporal, presión arterial, tabaquismo y ubicación geográfica. La seropositividad al SARS-CoV-2 no se asoció con un nivel de vitamina D menor de 20 ng /mL antes (OR=1.04; IC del 95%=0.88-1.22) o durante (OR=0.93; IC del 95%=0.79-1.09) la pandemia; tampoco se asoció con tener un nivel de vitamina D menor de 30 ng /mL antes (OR=1.09; IC del 95%=0.93-1.27) o durante (OR=1.05; IC del 95%=0.91-1.23) la pandemia. Se observaron resultados similares en los análisis de puntuación de propensión. La seropositividad al SARS-CoV-2 se asoció con obesidad (OR=1.26; IC del 95%=1.08-1.46), no tener un título universitario (OR=1.40; IC del 95%=1.1-1.2) y asiático (OR=1.46; 95% IC=1.13-1.87), negro (OR=2.74; 95% IC=2.25-3.34), hispano (OR=2.65; 95% IC=2.15-3.27), indio americano o nativo de Alaska y nativo de Hawai u otro Isleño del Pacífico (OR=2.01; IC del 95%= 1.54-2.62) raza / etnia, y se asoció inversamente con presión arterial alta (OR=0.82; IC del 95%= 0.70-0.96), tabaquismo (OR=0.60; IC del 95%=0.47 -0.78) y residen en el noreste de Estados Unidos (OR= 0.75; IC del 95%=0.62-0.92) y el oeste (OR=0.54; IC del 95%=0.44-0.67).

Murai IH y et al (24), realizaron un ensayo controlado aleatorizado en 240 pacientes hospitalizados con COVID-19 (104 mujeres y 136 varones, la edad media fue de 56.2 años) que tuvieron una enfermedad moderada

a grave en el momento de la inscripción. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir una única dosis oral de 200 000 UI de vitamina D (120 pacientes) o placebo (120 pacientes). El resultado primario fue la duración de la estancia hospitalaria hasta el alta. La mediana de la estancia hospitalaria no fue significativamente diferente entre los grupos de colecalciferol (7.0 [4.0-10.0] días) y placebo (7.0 [5.0-13.0] días) (OR para alta hospitalaria= 1,07; IC 95%=0.82-1.39]; $p = 0.62$). La diferencia entre el grupo de colecalciferol y el grupo de placebo no fue significativa para la mortalidad hospitalaria (7.6% frente a 5.1%; diferencia=2.5% [IC del 95%= -4,1% a 9,2%]; $p = 0.43$), ingreso a la unidad de cuidados intensivos (16.0% vs 21.2%; diferencia=-5.2% [IC 95%= -15.1% a 4.7%]; $p = 0.30$), o necesidad de ventilación mecánica (7.6% vs 14.4%; diferencia=-6.8% [IC del 95%, -15.1% a 1.2%]; $P = 0.09$). Los niveles séricos medios de 25 [OH] D aumentaron significativamente después de una dosis única de colecalciferol frente a placebo (44.4 ng /ml frente a 19.8 ng /ml; diferencia, 24.1 ng /ml [IC del 95%=19.5-28.7]; $p < 0.001$). No hubo eventos adversos, pero un episodio de vómitos se asoció con el grupo intervención.

Oristrell J y et al (25), realizaron un estudio de cohorte, donde incluyeron a 108 343 pacientes con colecalciferol y 216 686 pacientes de control emparejado. La edad media fue de 70 años y mas del 83% fueron mujeres. La suplementación con colecalciferol ($n = 108 343$) se asoció con una ligera protección contra la infección por SARS-CoV2 ($n = 4 352$ [4.0%] frente a 9 142 / 216 686 [4,2%] en los controles; HR= 0.95 [IC 95%=0.91-0.98], $p = 0.004$). Los pacientes en tratamiento con colecalciferol que alcanzaron niveles de 25 [OH] D ≥ 30 ng / ml tenían menor riesgo de infección por SARS-CoV2, menor riesgo de COVID-19 grave y menor mortalidad de COVID-19 que los pacientes con deficiencia de 25 [OH] D no suplementados (56/9474 [0.6%] frente a 96/7616 [1.3%]; HR=0.66 [IC 95%=0.46-0.93], $p = 0.018$). Uso de calcifediol ($n = 134 703$) no se asoció con un riesgo reducido de infección por SARS-CoV-2 o mortalidad en toda la cohorte. Sin embargo, los pacientes en tratamiento con calcifediol que alcanzaron niveles séricos de 25 [OH] D ≥ 30 ng / ml también tuvieron menor riesgo de infección por SARS-CoV2, menor riesgo de COVID-19 grave y menor mortalidad por COVID-19 en comparación con los pacientes con deficiencia de 25 [OH] D que no recibieron suplementos de colecalciferol (88/16276 [0.5%] frente a 96/7616 [1.3%]; HR=0.56 [IC 95%=0.42-0.76], $p < 0.001$).

Meltzer D y et al (26), realizaron un estudio de cohorte, donde incluyeron a 489 pacientes hospitalizados con COVID-19 (366 mujeres y 123 varones, la edad media fue de 49.2 años) que tenían un nivel de vitamina D medido en el año anterior al COVID-19 pruebas. El estado de vitamina D antes de la prueba de COVID-19 se clasificó como probablemente deficiente para 124 participantes (25%), probablemente suficiente para 287 (59%) e incierto para 78 (16%). En general, 71 participantes (15%) dieron positivo por COVID-19. En el análisis multivariado, la prueba positiva de COVID-19 se asoció con el aumento de la edad hasta los 50 años (OR= 1.06; IC del 95%=1.01-1.09; $p = 0.02$); raza no blanca (OR=2,54; IC del 95%=1.26 a 5.12; $p = 0.009$) y probablemente estado deficiente en vitamina D (OR=1.77; IC del 95%=1.12 a 2.81; $p = 0.02$)

en comparación con el nivel probable de vitamina D suficiente. Las tasas de COVID-19 previstas en el grupo deficiente de vitamina D fueron del 21,6% (IC del 95%, 14,0% -29,2%) frente al 12,2% (IC del 95%, 8,9% -15,4%) en el grupo suficiente de vitamina D.

Sabico S y et al (27), realizaron un ensayo aleatorizado, donde incluyeron a 69 pacientes con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) positivos al SARS-CoV-2 que fueron hospitalizados por una enfermedad leve a moderada por COVID-19 para recibir una vez al día durante 2 semanas ya sea 5000 UI por vía oral colecalciferol (n = 36; 21 hombres y 15 mujeres) o 1000 UI de colecalciferol oral (control estándar) (n = 33; 13 hombres y 20 mujeres). La suplementación con vitamina D durante 2 semanas provocó un aumento significativo en los niveles séricos de 25 [OH] D solo en el grupo de 5 000 UI (p ajustado = 0.003). Las comparaciones dentro de los grupos también mostraron una disminución significativa en el IMC y los niveles de IL-6 con el tiempo en ambos grupos (valores de p <0.05), pero no fue clínicamente significativa en las comparaciones entre ambos grupos. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier reveló que el grupo de 5 000 UI tuvo un tiempo de recuperación significativamente más corto (días) que el grupo de 1 000 UI para resolver la tos, incluso después de ajustar por edad, sexo, IMC basal y dímero D (6.2 ± 0.8 versus 9.1 ± 0.8 ; p = 0.039) y ageusia (pérdida del gusto) (11.4 ± 1.0 versus 16.9 ± 1.7 ; p = 0.035).

Discusión

En este estudio sistemático se evaluará los efectos de la vitamina D sérico y suplemento en los pacientes infectados por COVID-19. Se observó que la terapia que con la vitamina D redujeron los marcadores inflamatorios (PCR, LDH) en los pacientes infectados por la COVID-19 hospitalizados. De igual manera, en los estudios, Lakkireddy M y et al (16) y Alcalá-Díaz JF y et al (20), encontraron que los pacientes que recibieron vitamina D o calcifediol después del ingreso hospitalario se observó una reducción significativa de los marcadores inflamatorios, como la PCR. Además, en este estudio se observó que la vitamina D tuvieron respuesta positiva en los pacientes con alguna comorbilidad o edad. Tan C y et al (17), realizaron una terapia de vitamina D, vitamina B12 y óxido de magnesio en los pacientes infectados por la COVID-19, tuvieron respuestas significativas en pacientes con hipertensión arterial y pacientes de mayor edad. En este estudio se encontró que la deficiencia de vitamina D estuvo relacionado en los pacientes con alteraciones pulmonares y serológicas de los pacientes hospitalizados por la infección de la COVID-19; como el estudio que realizaron Sulli A y et al (19), donde encontraron que la vitamina D se encontró reducida en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 donde se encontraron consolidación pulmonar o difusa/afectación pulmonar intersticial grave que en aquellos con afectación leve. También, se encontró que la seropositividad al COVID-19 no se relacionó con la deficiencia de la vitamina D; al mismo modo que Li Y y et al (23) encontraron que la positividad del COVID-19 en el suero no tuvo relación con

el nivel de vitamina D menor de 20 ng/ml o menor de 30 ng/ml. Además, en este estudio se encontró que la mediana de estancia hospitalaria de los pacientes infectado por la COVID-19 no fue estadísticamente significativa diferente entre los grupos de vitamina D y control, también no fue significativamente para la mortalidad hospitalaria y el ingreso a la UCI. Murai IH y et al (24), encontraron que la mediana de la estancia hospitalaria no fue significativamente diferente en entre los grupos de vitamina D3 (7 días en ambos grupos), la diferencia entre el grupo de vitamina D3 y el grupo control no fue significativa para la mortalidad hospitalaria (7.6 % vs 5.1 %, respectivamente) y significativamente menor entre los grupos sobre los ingresos a cuidados intensivos (16 % vs 21 %, respectivamente).

Limitaciones del estudio

La primera limitación percibió que los resultados de los estudios incluidos en esta revisión no se estratificaron según el sexo de los participantes. Esta limitación puede ser perjudicial para la validez de algunos hallazgos, ya que la composición corporal y el porcentaje de grasa corporal difieren entre hombres y mujeres y pueden afectar los niveles de vitamina D y la gravedad de COVID-19. Además, los estudios mostraron diversas divergencias metodológicas que impiden explorar la heterogeneidad del estudio y realizar análisis de subgrupos debido a las variables de confusión. La segunda limitación, se debe que la mayoría de los estudios elegidos presentaron un alto riesgo de sesgo. Esto se debe a que los estudios se realizaron con muestras hospitalarias y los datos de estos estudios se toman de registros secundarios en los registros de los pacientes.

Conclusión

La deficiencia de vitamina D provoca el aumento en la hospitalización y la gravedad en los pacientes infectados por COVID-19. Además, la administración de vitamina D al parecer no produce eventos beneficiosos o adversos. Se necesitan más ensayos aleatorios clínicos.

Fuente de financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación.

Contribución de los autores

Autoría única

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses ni con instituciones ni otros autores.

Referencias

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik Y, et al. Coronavirus disease 2019–COVID-19. *Clinical*

- Microbiology Reviews [Internet]. 2020 [citado el 19/07/2021]; 33(4): 1-48. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7405836/>
2. Organización Mundial de la Salud. Tablero COVID-19 [Internet]. Organización Mundial de la Salud; [citado el 19/07/2021]. Disponible: <https://covid19.who.int/>
 3. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition* [Internet]. 2004 [citado el 19/07/2021]; 80(6). Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15585789/>
 4. Beard HA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the antiviral state. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* [Internet]. 2011 [citado el 19/07/2021]; 50(3): 194-200. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21242105/>
 5. Jiménez-Sousa M, Martínez I, Medrano L, Fernández-Rodríguez A, Resino S. Vitamin D in human immunodeficiency virus infection: Influence on immunity and disease. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2018 [citado el 19/07/2021]; 9(3). Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29593721/>
 6. Hansdottir S, Monick MM. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitamins and hormones* [Internet]. 2011 [citado el 19/07/2021]; 86: 217-237. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419273/>
 7. Zu Z, Di Jiang M, Xu P, Chen W, Ni Q, Lu G, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology* [Internet]. 2020 [citado el 19/07/2021]; 296(2): 15-25. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083985/>
 8. Martín Giménez V, Inserra F, Tajer C, Mariani J, Ferder L, Reiter R, et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sciences* [Internet]. 2020 [citado el 19/07/2021]; 254. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422305/>
 9. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado el 19/07/2021]; 12(5): 1466. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32438620/>
 10. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *Journal of Infection* [Internet]. 2020 [citado el 19/07/2021]; 80(6): 639-645. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240670/>
 11. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa L, Vaquero Barrios J, Alcalá Díaz J, López Miranda J, Bouillon R, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [Internet]. 2020 [citado el 19/07/2021]; 203. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871238/>
 12. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado el 19/07/2021]; 12(5). Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32397511/>
 13. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, Athar W, Marchitelli G, Kelly D, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clinical endocrinology* [Internet]. 2020 [citado el 19/07/2021]; 93(4): 508-511. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32621392/>
 14. Urrutia G, Bonfill X. Declaracion PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *MEDICINA CLINICA* [Internet]. 2010 [citado el 19/07/2021]; 135(11): 507-511. Disponible: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA_Spanish.pdf
 15. Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre. Herramienta de evaluación de la calidad para estudios observacionales de cohortes y transversales [Internet]. Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre; [citado el 19/07/2021]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.
 16. Lakkireddy M, Gadiga S, Malathi R, Karra M, Raju I, Chinapaka S, et al. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. *Scientific Reports* [Internet]. 2021 [citado el 19/07/2021]; 11(1): 10641. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8138022/>
 17. Tan C, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng B, Teh Y, Thien SY, et al. Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* [Internet]. 2020 [citado el 19/07/2021]; 79-80(80): 111017. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7832811/>
 18. Ling S, Broad E, Murphy R, Pappachan J, Pardesi-Newton S, Kong M, et al. High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with covid-19: A cross-sectional multi-centre observational study. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado el 19/07/2021]; 12(12): 1-16. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33322317/>
 19. Sulli A, Gotelli E, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, et al. Vitamin d and lung outcomes in elderly covid-19 patients. *Nutrients* [Internet]. 2021 [citado el 19/07/2021]; 13(3): 1-13. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668240/>
 20. Alcalá-Díaz JF, Limia-Pérez L, Gómez-Huelgas R, Martín-Escalante MD, Cortes-Rodríguez B, Zambrana-García JL, et al. Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study. *Nutrients* [Internet]. 2021 [citado el 19/07/2021]; 13(6): 1760. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34064175/>
 21. Campi I, Gennari L, Merlotti D, Mingiano C, Frosali A, Giovanelli L, et al. Vitamin D and COVID-19 severity and related mortality: a prospective study in Italy. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2021 [citado el 19/07/2021]; 21(1): 566. Disponible:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34126960/>
22. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *American journal of clinical pathology* [Internet]. 2021 [citado el 19/07/2021]; 155(3): 381-388. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33236114/>
23. Li Y, Tong C, Bare L, Devlin J. Assessment of the Association of Vitamin D Level With SARS-CoV-2 Seropositivity Among Working-Age Adults. *JAMA Network Open* [Internet]. 2021 [citado el 19/07/2021]; 4(5): e2111634. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2779952>
24. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2021 [citado el 19/07/2021]; 325(11): 1053-1060. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776738>
25. Oristrell J, Oliva J, Casado E, Subirana I, Domínguez D, Toloba A, et al. Vitamin D supplementation and COVID-19 risk: a population-based, cohort study. *Journal of Endocrinological Investigation* [Internet]. 2021 [citado el 19/07/2021]: 1-13. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8285728/>
26. Meltzer D, Best T, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Network Open* [Internet]. 2020 [citado el 19/07/2021]; 3(9): e2019722-e2019722. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2770157>
27. Sabico S, Enani M, Sheshah E, Aljohani N, Aldisi D, Alotaibi N, et al. Effects of a 2-week 5000 iu versus 1000 iu vitamin d3 supplementation on recovery of symptoms in patients with mild to moderate covid-19: A randomized clinical trial. *Nutrients* [Internet]. 2021 [citado el 19/07/2021]; 13(7): 2170. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34202578/>