



Rol de la vitamina D en el COVID-19.

PUNTOS CLAVE

- No se ha probado que los suplementos de vitamina D prevengan o curen la COVID-19.
- No existe evidencia de que el déficit de vitamina D sea un factor de predisposición para la infección por SARS-CoV-2.
- Los niveles séricos no tienen relación con la enfermedad sin embargo se evidencia valores bajo el límite inferior en pacientes con COVID-19.
- La exposición solar, el consumo de alimentos o suplementos de vitamina D no están relacionados a protección o inmunidad contra COVID-19.
- La síntesis e ingesta de vitamina D pueden verse afectadas en el contexto de la pandemia.
- Se debe vigilar la ingesta adecuada de alimentos fuentes de vitamina D, la exposición solar y tratar los pacientes que presenten deficiencias.
- En caso de necesitarse suplementación la dosis recomendada es 400 UI/día (10 ug), prescritos y controlados por un profesional de la salud competente, no se aconseja el consumo generalizado.
- Se recomienda de manera general la exposición solar al menos 3 días por semana, en horas y días de radiación UV baja, evitando áreas con riesgo de contagio de COVID-19.

ANTECEDENTES

La pandemia ocasionada por el coronavirus SARS-CoV-2 ha generado una elevada morbilidad, mortalidad y gastos relacionados con su control e intenciones de mitigación. Los mecanismos patogénicos no han sido aclarados completamente, tratamientos o medios preventivos aún siguen en estudio. El conocimiento arrojado por simulaciones virtuales, modelos in vitro, experimentos en animales y datos de investigaciones iniciales han propuesto hipótesis acerca de terapias con potencial preventivo y curativo.

Las vitaminas denominadas del grupo D son una familia de compuestos entre las que se destacan la vitamina D2 (ergocalciferol, origen vegetal) y vitamina D3 (colecalciferol, origen animal). Todas son liposolubles y se activan mediante hidroxilación hepática y renal, su componente más activo es el 1-25-hidroxicolecalciferol¹.

Esta hormona de importancia metabólica participa en la homeostasis de calcio, huesos, músculos y en la modulación de la respuesta inmune. Para establecer su deficiencia o insuficiencia se realizan las determinaciones séricas de 25-hidroxicolecalciferol, con valores de referencia normal, usualmente entre 20 o 25 ng/ml²⁻⁴. Su déficit es un problema de salud pública⁵, provoca problemas en la absorción de calcio y fósforo, raquitismo, el riesgo de osteoporosis, de caídas y la probabilidad de fracturas en adultos mayores⁶.

EDITORIAL

La Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del Covid-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia, con el objetivo de que el personal de salud se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en salud pública.

*Equipo de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias PUCE*

METODOLOGÍA

La vitamina D, se encuentra de forma natural en pocos alimentos y en otros enriquecidos; es la única vitamina que se sintetiza en el cuerpo a través de la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B (UV) del sol^{7,8}. Su consumo o absorción pueden estar disminuidos en algunas poblaciones, y su síntesis afectarse por el confinamiento domiciliario en algunas circunstancias climatológicas, biológicas o sociales. Los requerimientos diarios son de al menos 400 ui (10 ug), sobre todo en grupos de riesgo y mayores de 50 años⁹.

La vitamina D como suplementación para prevenir neoplasias, riesgo cardiovascular y mortalidad general todavía es controvertida^{10,11}. La dosis máxima de suplemento es 4000 ui diarias (100 ug) en adultos sanos^{3,12}. Existen reportes anecdóticos de intoxicación aguda y crónica con diaforesis, vértigo, cefalea, alteraciones del estado de alerta, polidipsia, poliuria, vómitos, astenia, nefrocalcinosis, hipercalcemia, hipercalciuria y desmineralización ósea^{3,8}.

Se ha propuesto que los pacientes con SARS-CoV-2 presentan niveles deficientes de este nutriente y ello podría llevar al aumento de la tormenta de citoquinas¹³⁻¹⁵, este ha sido el punto de partida para que se sugiera su administración como prevención y tratamiento, incluso en dosis altas. El propósito de este resumen de evidencia es exponer la información que relacione la vitamina D con el COVID-19.

PREGUNTAS

1. ¿Qué relación tienen los niveles de vitamina D con la infección por SARS-CoV-2?
2. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de los suplementos de vitamina D para el tratamiento o prevención de COVID-19?

Se extrajo la información de una búsqueda en las siguientes bases de datos: Cochrane Library Central, registros de WHO ICTRP, Medline (Pubmed), Web of Science, ClinicalTrials.gov, Scholar Google y medRxiv. Se aceptó incluir cualquier tipo de evidencia relevante para la toma de decisiones luego de ser filtrada y analizada por dos revisores independientes, se excluyeron cartas al editor, y trabajos de revisión narrativa. La búsqueda se realizó el 4 de julio 2020, empleando los siguientes términos de búsqueda: "Vitamin D Deficiency"[Mesh] OR "Cholecalciferol"[Mesh] OR "Ergocalciferols"[Mesh] OR "vit D*" OR "vitamin D*" OR "vitamin D" "COVID-19" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR SARS-Cov-2 OR (2019-NCov OR COVID-19 "Respiratory Tract Infections"[Mesh]) OR acute respiratory infections.

RESULTADOS

Niveles de vitamina D y COVID-19

Un estudio observacional retrospectivo en Bélgica¹⁶ realizado en 186 pacientes con COVID-19, encontró que tenían niveles de 25-hidroxicolecalciferol más bajos (mediana [Me]: 18.6 ng/ml, rango intercuartílico [RIC]: 12.6 a 25.3) que sus controles con otras patologías (Me: 21.5 ng/ml, RIC: 13.9 a 30.8) p: 0.0016, además estos valores fueron más bajos en los hombres positivos frente a los controles masculinos (Me: 17,6 ng/ml, RIC: 12,7 a 24,0 vs Me: 20,3 ng/ml, RIC: 13,7 a 28,3, p: 0.0234; la deficiencia de vitamina D fue mayor en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 (58.6% versus 45.2%, p: 0,0005). El estudio concluye que la deficiencia de esta vitamina es un potencial factor de riesgo para esta infección sobre todo en el sexo masculino. Se trata de un estudio preprint no ha sido revisado por pares.

Otro estudio retrospectivo suizo de 1404 pacientes¹⁷ también reportó niveles más bajos de 25-hidroxi vitamina D en los que presentaban PCR positiva para SARS-CoV-2 (Me: 11,1 ng/ml, RIC: 8,2 a 21), que los que eran negativos (Me: 24,6 ng/ml, RIC: 16,2 a 33), $p < 0,001$.

Un reporte corto¹⁸ del Reino Unido contrastó 580 pacientes con COVID-19 versus 723 con resultado negativo y no encontró diferencias entre los dos grupos (Me: 43,3 nmol/L vs. Me: 44,1 nmol/L). Se trata de otro estudio preprint con limitaciones en su diseño y que presenta conflictos de interés declarados por los autores.

Otro estudio¹⁵ de revisión retrospectiva de historias clínicas identificó 20 registros de medición de 25-hidroxicolecalciferol sin explicarse el porqué de la realización de esta medición; encontraron que 13/20 (65%) ingresó a unidad de cuidados intensivos (UCI), de estos el 11/13 (84,6%) tenían insuficiencia de vitamina D (IVD) (versus 4/7 [57,1%] de pacientes en piso). Los autores del estudio concluyen que existe una alta prevalencia de IVD en los pacientes graves con COVID-19. Se trata de un estudio en etapa preprint, muy pequeño, de escasa validez interna.

Un estudio de pronóstico en el UK Biobank¹⁹ que realizó regresiones logísticas uni y multivariadas de 348598 pacientes entre 37 a 73 años, encontró una asociación univariada vitamina D – COVID-19 (OR: 0,99, IC 95%: 0,99 a 0,999, $p = 0,013$) que no se mantuvo al ajustar factores de confusión (OR: 1,00, IC95% = 0,998 a 1,01, $p = 0,208$); y por lo tanto, rechazan una posible vinculación.

Los estudios anteriores^{15,16,18} sugieren débilmente una vulnerabilidad de los pacientes con deficiencia o insuficiencia de vitamina D para infectarse por SARS-CoV-2. Otros estudios han propuesto la relación entre los niveles bajos de vitamina D y obesidad²⁰, hipertensión²¹ y diabetes²², sin embargo, estas relaciones no se han probado. Es necesario hacer evidente una superposición de que estos pacientes con mayor riesgo de COVID-19 no se ha comprobado totalmente su relación con deficiencia de vitamina D, y además, existen diferencias en la población infantil, lo que complementa que existe una asociación, pero no prueba un vínculo causal^{1,18,23-25}.

Grupos de riesgo de déficit de vitamina D:

- Trastornos de malabsorción de grasas.
- Enfermedad hepática o renal crónica.
- Enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria intestinal).
- Consumo crónico de corticoides o medicamentos que inhiban la absorción (colestiramina) o aceleren el metabolismo de la vitamina D (fenitoína, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico, hidróxido de aluminio, quimioterápicos).
- Menores de 4 años y mayores de 50 años.
- Embarazadas y lactantes.
- Ingesta alimentaria inadecuada de vitamina D.
- Pobre o ninguna exposición solar (uso de bloqueador solar, cobertura cultural total de la piel, confinamiento domiciliario como invierno o pandemia, institucionalización).
- Personas con pigmentación oscura de la piel.

Un artículo de revisión propone que la insuficiencia de vitamina D puede explicar las diferencias en las tasas de letalidad entre distintas regiones del mundo ya que países como España, Italia y Francia presentan mayores incidencias de esta deficiencia²⁶.

Efectividad y seguridad de vitamina D para tratamiento o prevención de COVID-19

A la fecha de búsqueda (7 julio 2020) no se encontró evidencia respecto la efectividad de la vitamina D como tratamiento, prevención, seguridad asociada o eventos adversos en COVID-19.

Se encontraron 28 registros en la base de datos de ClinicalTrials.gov²⁷ relacionados con vitamina D sola o en combinación y COVID-19. Ninguno tiene resultados finales o parciales reportados disponibles, pese a que dos ya están completados.

Registro NCT	Nombre del estudio registrado (ClinicalTrials.gov)	Tipo de estudio	No. participantes	Estado
NCT04351490	Impact of Zinc and Vitamin D3 Supplementation on the Survival of Aged Patients Infected With COVID-19	INT	3140	TNR
NCT04385940	Vitamin D and COVID-19 Management	INT	64	TNR
NCT04407286	Vitamin D Testing and Treatment for COVID 19	INT	100	R
NCT04411446	Cholecalciferol to Improve the Outcomes of COVID-19 Patients	INT	1265	TNR
NCT04394390	Do Vitamin D Levels Really Correlate With Disease Severity in COVID-19 Patients?	OBS	100	INV
NCT04449718	Vitamin D Supplementation in Patients With COVID-19	INT	200	R
NCT04400890	Randomized Proof-of-Concept Trial to Evaluate the Safety and Explore the Effectiveness of Resveratrol for COVID-19	INT	200	TNR
NCT04386044	Investigating the Role of Vitamin D in the Morbidity of COVID-19 Patients	OBS	1000	TNR
NCT04334005	Vitamin D on Prevention and Treatment of COVID-19	INT	200	TNR
NCT04370808	VITACOV: Vitamin D Polymorphisms and Severity of COVID-19 Infection	OBS	500	TNR
NCT04399746	Ivermectin-Azithromycin-Cholecalciferol (IvAzCol) Combination Therapy for COVID-19	INT	30	R
NCT04459247	Short Term, High Dose Vitamin D Supplementation for COVID-19	INT	30	R
NCT04407572	Evaluation of the Relationship Between Zinc Vitamin D and b12 Levels in the Covid-19 Positive Pregnant Women	OBS	44	C
NCT04395768	International ALLIANCE Study of Therapies to Prevent Progression of COVID-19	INT	200	TNR
NCT04363840	The LEAD COVID-19 Trial: Low-risk, Early Aspirin and Vitamin D to Reduce COVID-19 Hospitalizations	INT	1080	TNR
NCT04403932	Increased Risk of Severe Coronavirus Disease 2019 in Patients With Vitamin D Deficiency	OBS	500	R
NCT04344041	Covid-19 and Vitamin D Supplementation: a Multicenter Randomized Controlled Trial of High Dose Versus Standard Dose Vitamin D3 in High-risk COVID-19 Patients (CoVitTrial)	INT	260	R
NCT04435119	Covid-19 and Vitamin D in Nursing-home	OBS	96	C
NCT04335084	A Study of Hydroxychloroquine, Vitamin C, Vitamin D, and Zinc for the Prevention of COVID-19 Infection	INT	600	R
NCT04372017	Hydroxychloroquine as Post-Exposure Prophylaxis Against COVID-19 Infection	INT	1	ANR
NCT04334512	A Study of Quintuple Therapy to Treat COVID-19 Infection	INT	600	R
NCT04386850	Oral 25-hydroxyvitamin D3 and COVID-19	INT	1500	R
NCT04450017	Clinical Features of Severe Patients With COVID-19	OBS	150	R
NCT04360980	The Effects of Standard Protocol With or Without Colchicine in Covid-19 Infection	INT	80	R
NCT04386694	Photobiomodulation Therapy Combined With Static Magnetic Field in Patients With COVID-19	INT	30	R
NCT04366908	Prevention and Treatment With Calcifediol of COVID-19 Induced Acute Respiratory Syndrome	INT	1008	TNR
NCT04355728	Use of UC-MSCs for COVID-19 Patients	INT	24	R
NCT04443257	Reassessment After Hospitalization for Sars-COV-2 disorder	OBS	200	TNR

OBS: observacional, INT: intervención, TNR: todavía no reclutando, R: Reclutando participantes, INV: inscripción por invitación, C: Completado, ANR: activo, pero no reclutando

Vitamina D, el sistema inmunológico y otras infecciones respiratorias:

Hallazgos de estudios in vitro y en animales (no COVID) han propuesto que la vitamina D puede ser convertida a su forma activa por las células respiratorias, estos metabolitos mediarían el aumento de citoquinas (IL-8 e IL-6) y células de defensa en respuesta a infecciones como *Streptococcus pneumoniae*^{14,28-30}. Pese a esto otros estudios en células humanas no encontraron actividad de los metabolitos de la vitamina D frente a la replicación de rinovirus, virus sincitial respiratorio o influenza A^{31,32}.

Se seleccionaron dos revisiones sistemáticas (RS) que hacen relación con otras infecciones respiratorias (IR):

- Suplementos de vitamina D3 presentaron efecto protector de IR, sobre todo en pacientes con niveles séricos bajos de vitamina D. Efecto protector de suplementos de vitamina D para presentar IR altas o bajas (OR: 0,64, IC95%: 0,49 a 0,84, p=0,0014 – NNT para suplementación durante 3 meses: 9 a 33). RS de 11 ensayos controlados, 5660 pacientes³³.
- Reducción de pacientes que presentaron al menos un episodio de IR alta (OR: 0,88, IC95%: 0,81 a 0,96, p= 0,003 – NNT 33 [20 a 101]). RS de 25 ensayos clínicos, 11321 participantes³⁴.

Recomendaciones alimentarias y de suplementación de vitamina D

El estudio poblacional de salud y nutrición en USA (NHANES)³⁵ en el 2006 reportó un 41% de deficiencia de vitamina D. Un estudio transversal en 104 mujeres calculó que los factores de riesgo para esta deficiencia eran: falta de ingesta de leche (OR: 25, IC95%: 4.2 a 147, p: 0.001), falta de ingesta de pescado (OR: 5, IC95%: 1 a 22.8, p: 0.038) y la falta de exposición solar (OR: 8.2, IC95%: 1.28 a 52.6, p: 0.026)³⁶.

Las recomendaciones de varios países frente a las necesidades de ingesta diaria de vitamina D y su suplementación se mencionan a continuación^{2,9,35,37}:

Ingesta / Suplementación diaria recomendada vitamina D	
Hasta 12 meses (prematuro o a término)	400 UI (10 ug)
Hasta 70 años	600 UI (15 ug)
Más de 70 años	800 UI (20 ug)
Embarazo y lactancia	600 UI (15 ug)
Pacientes con osteoporosis/osteopenia	800 a 1000 UI (25 ug)

Si se decide suplementación, están disponibles dos formas: vitamina D2 y D3 y aunque la superioridad de una frente a la otra es controvertida, se sugiere administrar D3 cuando sea posible^{38,39}. Las monodosis altas no han demostrado beneficios frente al placebo⁴⁰. El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido⁴¹ sugiere la suplementación a toda la población en el contexto de la pandemia con 400 ui (10 ug) que no excedan las 4000 ui (100 ug) por que puede exponer riesgos a la salud; considerando que el contexto de los países europeos se agrava en los meses de invierno.

Guías norteamericanas^{3,37} recomiendan reforzar el consumo de estos alimentos, fuentes de vitamina D:

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

Respecto a la exposición solar, un estudio español⁴² recomienda exponerse directamente al sol durante 10 a 20 minutos en días claros, esto ayudaría a sintetizar el equivalente a una dieta con 1000 ui de vitamina D. Los baños de sol indirecto a través de una ventana podrían no cumplir con la síntesis completa. Debe considerarse el riesgo de cáncer de piel y de quemaduras solares por la radiación UV²⁴, para ello deben evitarse las horas centrales del día y cuidar sobre todo a los niños⁴³. Por la latitud en la que se encuentra el Ecuador se recomiendan periodos cortos y cuando los niveles de radiación

UV sean menores a 7 (Alta exposición) según las categorías del Índice UV del Instituto Nacional de Meteorología e Hidrología (INAMHI).⁴⁴

CONCLUSIONES

La evidencia encontrada es de muy baja calidad y presenta un riesgo alto de sesgo para la toma de decisiones, ninguno fue de intervención, fueron estudios retrospectivos, con muestras pequeñas en poblaciones heterogéneas y algunos con falta de un proceso de revisión por pares.

Hasta el momento no existen pruebas clínicas para recomendar la administración de vitamina D como tratamiento o prevención eficaz de la infección por SARS-CoV-2.

No se ha encontrado evidencia de que el déficit/insuficiencia de vitamina D modifiquen el curso clínico o eviten el desarrollo de COVID-19. Ni tampoco que la exposición solar o la ingesta de alimentos con contenido de vitamina D prevengan o generen inmunidad contra COVID-19.

Existe evidencia de muy baja calidad de pacientes con COVID-19 y su relación con niveles séricos bajos de vitamina D. Existe evidencia heterogénea y medianamente concluyente de que la suplementación de vitamina D3 diaria podría prevenir infecciones respiratorias agudas, sobre todo en las personas que tienen déficit.

Se recomienda motivar la exposición solar directa 10 minutos al menos tres días en la semana, con protección solar, evitando horas y días de mayor radiación UV. Esto no debería suponer exponerse a un riesgo de contagio o disminuir el distanciamiento social establecido por la pandemia.

Vigilar la ingesta de alimentos fuentes de vitamina D y suplementar complementariamente con 400 ui (10 ug) de vitamina D al día en los casos de riesgo de deficiencia; no se recomiendan dosis altas ni el consumo generalizado por la probabilidad de hipervitaminosis aguda o crónica.

Se deben medir los niveles séricos de los grupos de riesgo con el fin de prescribir suplementos de vitamina D a las personas que tengan esta

deficiencia dentro o fuera del contexto de la pandemia. Se recomienda consultar con un profesional sanitario previo para valoración de los niveles de vitamina D, prescripción de suplementos y seguimiento.

REFERENCIAS

1. Bringhurst R, Demay M, Kronenberg H. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. En: *Williams Textbook of Endocrinology*. 14a ed. Elsevier; 2020:1211–1216. <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323555968000292?scrollTo=%23hl0002407>.
2. SACN Working Group on Vitamin D. *Vitamin D and health report*. England; 2016. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/537616/SACN_Vitamin_D_and_Health_report.pdf.
3. US Institute of Medicine (IOM). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011. doi:10.17226/13050
4. Rezaei R, Aslani S, Marashi M, Rezaei F, Sharif-Paghaleh E. *Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Influenza Infection*. *Curr Immunol Rev*. 2018;14(1):40–49. doi:10.2174/1573395513666171031162100
5. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144:138–145. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.11.003
6. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339(oct01 1):b3692–b3692. doi:10.1136/bmj.b3692
7. Haddad JG. Vitamin D — Solar Rays, the Milky Way, or Both? *N Engl J Med*. 1992;326(18):1213–1215. doi:10.1056/NEJM199204303261808
8. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1689S–1696S. doi:10.1093/ajcn/80.6.1689S
9. Health Canada. Vitamin D and Calcium: Updated Dietary Reference Intakes. Government of Canada. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/healthy-eating/vitamins-minerals/vitamin-calcium-updated-dietary-reference-intakes-nutrition.html>. Published 2019. Consultado julio 7, 2020.
10. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33–44. doi:10.1056/NEJMoa1809944
11. Ng K, Nimeiri HS, McCleary NJ, et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D 3 Supplementation on Progression-Free Survival Among Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA*. 2019;321(14):1370. doi:10.1001/jama.2019.2402
12. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53–58. doi:10.1210/jc.2010-2704
13. Parlak E, Ertürk A, Çağ Y, Sebin E, Gümüştöre M. The effect of inflammatory cytokines and the level of vitamin D on prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):18302–18310. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26770432>.
14. Khare D, Godbole NM, Pawar SD, et al. Calcitriol [1, 25(OH)₂D₃] pre- and post-treatment suppresses inflammatory response to influenza A (H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells. *Eur J Nutr*. 2013;52(4):1405–1415. doi:10.1007/s00394-012-0449-7
15. Lau FH, Majumder R, Torabi R, et al. Vitamin D Insufficiency is Prevalent in Severe COVID-19. *medRxiv*. enero 2020:2020.04.24.20075838. doi:10.1101/2020.04.24.20075838
16. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence of two pandemics. *medRxiv*. enero 2020:2020.05.01.20079376. doi:10.1101/2020.05.01.20079376

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

18. Darling AL, Ahmadi KR, Ward KA, et al. Vitamin D status, body mass index, ethnicity and COVID-19: Initial analysis of the first-reported UK Biobank COVID-19 positive cases (n 580) compared with negative controls (n 723). *medRxiv*. enero 2020:2020.04.29.20084277. doi:10.1101/2020.04.29.20084277

19. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):561–565. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.050

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

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

22. Mauss D, Jarczok MN, Hoffmann K, Thomas GN, Fischer JE. Association of Vitamin D Levels with Type 2 Diabetes in Older Working Adults. *Int J Med Sci*. 2015;12(5):362–368. doi:10.7150/ijms.10540

23. Moro Álvarez MJ. Fármacos que inducen osteomalacia. *REEMO*. 2001;10(4):132–135. <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-farmacos-que-inducen-osteomalacia-13019723> ER.

24. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398–417. doi:10.1542/peds.2007-1894

25. Consenso Multidisciplinario Informado en la Evidencia Sobre el Tratamiento de COVID-19. Guía de Referencia Rápida v 8.0. Ecuador; 2020. http://instituciones.msp.gob.ec/images/Documentos/COVID19/Consenso_Multidisciplinario_Tratamiento_COVID_V8_Resumido.pdf.

26. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov*. 2020;6:100041. doi:10.1016/j.medidd.2020.100041

27. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov database. <https://clinicaltrials.gov>. Published 2020. Consultado julio 7, 2020.

28. Olliver M, Spelmink L, Hiew J, Meyer-Hoffert U, Henriques-Normark B, Bergman P. Immunomodulatory Effects of Vitamin D on Innate and Adaptive Immune Responses to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 2013;208(9):1474–1481. doi:10.1093/infdis/jit355

29. Adams JS, Ren S, Liu PT, et al. Vitamin D-Directed Rheostatic Regulation of Monocyte Antibacterial Responses. *J Immunol*. 2009;182(7):4289–4295. doi:10.4049/jimmunol.0803736

30. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, et al. Antiviral Activity and Increased Host Defense against Influenza Infection Elicited by the Human Cathelicidin LL-37. Kovats S, ed. *PLoS One*. 2011;6(10):e25333. doi:10.1371/journal.pone.0025333

31. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. doi:10.3390/nu12040988

32. Greiller C, Martineau A. Modulation of the Immune Response to Respiratory Viruses by Vitamin D. *Nutrients*. 2015;7(6):4240–4270. doi:10.3390/nu7064240

33. Bergman P, Lindh ÅU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Gluud LL, ed. *PLoS One*. 2013;8(6):e65835. doi:10.1371/journal.pone.0065835

34. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2019;23(2):1–44. doi:10.3310/hta23020

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

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

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

38. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 Is as Effective as Vitamin D3 in Maintaining Circulating Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):677–681. doi:10.1210/jc.2007-2308

39. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(4):854–858. doi:10.1093/ajcn/68.4.854

40. National Heart, Lung and BIPCTN. Early High-Dose Vitamin D3 for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2529–2540. doi:10.1056/NEJMoa1911124

41. National Health Service UK (NHS). Vitamin D - Coronavirus update. Vitamins and minerals. <https://www.nhs.uk/conditions/vitamins-and-minerals/vitamin-d/>. Published 2020. Consultado julio 7, 2020.

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

43. Organización Mundial de la Salud (WHO), Organización Meteorológica Mundial (WMO), Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (UNEP), Comisión Internacional de Protección contra la Radiación no Ionizante (ICNIRP). *Índice UV solar mundial: guía práctica*; 2003. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42633/9243590073.pdf;jsessionid=6CC0E241657E3F378D9D6DB7EC07CF76?squence=1>.

44. Instituto Nacional de Meteorología e Hidrología Ecuador (INAMHI). Monitor UV. Datos de índice UV. <http://186.42.174.236/IndiceUV2/>. Published 2020. Consultado julio 7, 2020.

ELABORACIÓN

Dr. Felipe Moreno-Piedrahita Hernández. Especialista en Medicina Familiar, Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Dra. Karla Flores Sacoto. Especialista en Medicina Familiar, Máster en Salud Pública.

REVISIÓN

Mgt. Andrea Manzano. Ingeniera Biotecnóloga, **Dra. Ruth Jimbo.** Especialista en Medicina Familiar, Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Economía de la Salud.

CONTACTO

Dr. Felipe Moreno-Piedrahita Hernández
fgmorenop@puce.edu.ec
+593995616615