

VITAMINA D EN EL CONTEXTO DE LA COVID-19

Silvia García Gómez - Grupo de Trabajo de Investigación y Ciencia de la Federación Española de Médicos Homeópatas. Sociedad Científica de Homeopatía de Aragón. Departamento Científico Iberhome.

Juan Carlos Sanguino Fabre - Grupo de Trabajo de Investigación y Ciencia de la Federación Española de Médicos Homeópatas. Asociación Médico-Homeopática de Santa Cruz de Tenerife.

12 de marzo de 2021

La pandemia originada por el virus SARS-CoV2 / enfermedad COVID-19 sigue afectando a muchas personas en todo el mundo lo que urge múltiples estrategias para su abordaje, intervenciones combinadas y sinérgicas que permitan disminuir la incidencia de la enfermedad y mejorar el curso de la infección y sus complicaciones.

Cada vez hay más evidencias de que el estado nutricional juega un importante papel en el resultado de la infección por este coronavirus, por eso es muy importante investigar determinados micronutrientes con función inmunomoduladora como las vitaminas B, C y D, el zinc, el selenio o los ácidos omega 3 entre otros elementos. Así lo ha considerado la Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía, que ha creado un comité técnico de expertos para realizar estudios de suplementación e intervención nutricional en la enfermedad COVID-19 / infección SARS-CoV-2, con el objetivo de establecer indicaciones y evaluar su grado de efectividad (1).

Ya se han realizado varios estudios clínicos cuyo objetivo ha sido determinar la eficacia de ciertas intervenciones nutricionales tanto en personas con riesgo de padecer COVID-19 / infección SARS-CoV-2, como en pacientes. Existe por tanto la evidencia científica suficiente para justificar su implementación, teniendo en cuenta además que estas intervenciones son de bajo coste, nulos efectos adversos y potencialmente muy eficaces. Encontrar terapéuticas complementarias en la prevención y tratamiento del COVID-19 / infección SARS-CoV2 es importante para limitar la incidencia y la gravedad de la enfermedad, especialmente en la población anciana vulnerable que representa el mayor porcentaje de morbilidad y mortalidad de esta pandemia.

Analizamos en este artículo la VITAMINA D, ya que se ha demostrado que su deficiencia es un factor que predispone a un mayor riesgo de padecer la COVID-19, y en España más del 50% de la población tiene carencia de esta vitamina según indica el Dr. Percovich de la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Hospital Ruber Internacional, en una entrevista de Acta Sanitaria del 20 de enero de 2021 (2), a pesar de ser uno de los países más soleados de Europa.

Más del 90% de la vitamina D de nuestro organismo se sintetiza en la piel tras su exposición a la luz solar (colecalfiferol). Podemos obtener cierta cantidad también de la dieta mediante la ingestión de alimentos de origen animal (colecalfiferol) y vegetal (ergocalciferol) fundamentalmente salmón, atún, caballa, aceite de hígado de bacalao, algunos lácteos y yema de huevo. Esta vitamina D sintetizada en la piel o proveniente de los alimentos es inicialmente inerte y requiere dos hidroxilaciones para ser biológicamente activa. La primera es llevada a cabo en el hígado y da lugar a la 25(OH)D (calcidiol o calcifediol), cuyo nivel sanguíneo es el indicador del estado fisiológico de la vitamina D. La segunda hidroxilación se produce principalmente en el riñón donde se convierte en la forma biológicamente activa, la 1,25(OH)₂D o calcitriol.

La vitamina D no es solamente un nutriente sino que se le considera como una verdadera

hormona que desempeña y regula una gran cantidad de funciones fisiológicas: metabolismo de Calcio y homeostasis ósea, inmunomodulación, coagulación, antioxidación...

Descripción general de las funciones de inmunomodulación de la vitamina D (3):

- Respuesta inmune innata: la vitamina D inhibe la maduración de las células dendríticas y bloquea su presentación de antígenos a las células T auxiliares. Además, la vitamina D induce la diferenciación de macrófagos y ejerce acciones antibacterianas y antivirales directas a través de la inducción de péptidos de catelicidina y defensina.
- Respuesta inmune adaptativa: la vitamina D modula el equilibrio de los subconjuntos T-helper inhibiendo las células efectoras Th1 y Th17, induciendo las células Th2 y mejorando el desarrollo de las células Treg. La vitamina D suprime la liberación de citocinas proinflamatorias, incluidas IL2, IL6, IL12, INF γ , TNF α , NF-kB, etc., de respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas.

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE TENER NIVELES ADECUADOS DE VITAMINA D EN ESTA PANDEMIA?

- Porque la vitamina D promueve la producción de péptidos antimicrobianos humanos como la catelicidina y la beta2-defensina que, además de su función antimicrobiana, modulan la respuesta inflamatoria y la reparación posterior de los tejidos dañados (4-7).
- Porque mejora la respuesta inmune innata (monocitos, neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, etc.), así como la inmunidad mediada por las células T (5, 8). De hecho, los linfocitos T precisan concentraciones adecuadas de vitamina D en el torrente sanguíneo para activarse y cumplir correctamente su función (9, 10).
- Porque protege contra la inflamación excesiva, reduciendo el riesgo de tormenta de citoquinas (3, 4). La administración de vitamina D reduce la producción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y el interferón γ (IFN- γ) e incrementa la expresión de citoquinas antiinflamatorias por parte de los macrófagos. Así mismo inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias de las células Th1 (como TNF- α e IFN- γ) en la primera etapa de la inflamación, mientras que en la fase de resolución de la inflamación promueve la diferenciación de las células Th2 y liberación de sus citoquinas (IL-4 e IL-10) que evitan el daño tisular debido a una excesiva respuesta inmune (3, 4).

Las personas con deficiencia de vitamina D son más susceptibles a la “tormenta de citoquinas” producida por el SARS-CoV-2.

- Porque también regula al alza la expresión de algunos genes antioxidantes, como la glutatión reductasa, reduciendo los radicales libres generados en la inflamación, que se cree que contribuyen al daño pulmonar que conduce al desarrollo de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) (11-13).
- Porque disminuye el riesgo de trombosis (14).

- Porque la vitamina D inhibe mediadores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) que se exagera en la infección por COVID-19 debido a que el virus se une a la enzima ECA2 produciendo una disminución de su función quedando disponible más angiotensina II para causar daño. La vitamina D al inhibir la actividad ECA y aumentar la ECA2, disminuye los niveles de angiotensina II (5) y sus potenciales efectos adversos entre los que se incluye la activación de los macrófagos y otras células del sistema inmune con el consiguiente incremento de la producción de citoquinas inflamatorias (15) que conducen a importantes lesiones inflamatorias en el pulmón. Hay estudios realizados con el SARS-CoV1 en ratones que demuestran que la infección se asocia con una disminución significativa de la ECA2 en los pulmones de los ratones infectados, e incluso que el daño pulmonar se induce incluso con la proteína spike del virus aislada, en ausencia de otros componentes virales (16).

Recordemos que el virus ingresa en la célula mediante los receptores ECA2 lo que conduce a una reducción de sus niveles intracelulares. Esta reducción de ECA2 puede ser especialmente grave en las personas con deficiencia de ECA2 de base, debido por ejemplo a la edad, diabetes, hipertensión y antecedentes de problemas cardíacos, ya que puede amplificar el desequilibrio entre la ECA y la ECA2. A nivel pulmonar, tal desequilibrio puede facilitar la progresión de procesos inflamatorios y de hipercoagulación (15).

ECA2 se expresa en gran medida en el tejido pulmonar humano, el tracto gastrointestinal, testículos, riñones, células endoteliales vasculares, células musculares lisas arteriales, en la piel y en las células de la mucosa nasal y oral. Las células que expresan ECA2 pueden ser susceptibles de ser infectadas por el SARS CoV2.

- Porque presenta una "actividad antiviral significativa y potente" contra el SARS-CoV-2 en células epiteliales nasales humanas cultivadas in vitro (17).
- Porque inhibe a la proteína Skp2, que juega un papel central en la replicación viral del SARS-CoV2 que utiliza el bloqueo de la autofagia para su replicación e infectividad. El virus induce dicha proteína Skp2, que a su vez inactiva a la Beclina 1, componente esencial del proceso autofágico (5).
- Porque existen muchas publicaciones y estudios realizados en hospitales, que apoyan la hipótesis de que la deficiencia de vitamina D está relacionada con la incidencia (13-29) y la gravedad de la COVID-19 (8, 19, 21, 18-19, 27-28, 32, 35-43). Un estudio realizado en el Hospital Clínico de San Carlos en Madrid también corroboró la asociación entre deficiencia de vitamina D e infección grave COVID-19 (44).

La deficiencia de Vitamina D es un factor de riesgo fácilmente modificable y su corrección puede salvar vidas. Así lo demuestran los resultados de varios estudios realizados en hospitales (45-50):

- El primer estudio piloto de intervención desarrollado en todo el mundo sobre la vitamina D y COVID-19 se llevó a cabo en el Hospital Reina Sofía de Córdoba. Los resultados demostraron que la administración de esta vitamina (calcifediol) disminuye el riesgo de ingreso en UCI en pacientes con COVID-19 confirmada, pudiendo este

tratamiento ser capaz de reducir la severidad de la enfermedad (51).

– Varios hospitales madrileños participan actualmente en el Estudio COVID-19 HUSO (Hospital Príncipe de Asturias, Hospital Fundación Alcorcón, Hospital Infanta Leonor) para evaluar la eficacia de la administración de vitamina D (colecalfiferol) junto a tratamiento estándar en pacientes con neumonía COVID-19 (52-53). En la misma línea se están llevando a cabo estudios en Asturias (54) y en el País Vasco (55).

Investigadores de la Universidad Queen Mary de Londres han puesto en marcha un ensayo clínico (CORONAVIT) para investigar el efecto potencialmente protector de altas dosis de vitamina D (colecalfiferol) frente a la dosis de 400 UI actualmente recomendada por el gobierno del Reino Unido (56-57).

Ante la evidencia disponible actualmente, son muchos los investigadores que proponen la suplementación con vitamina D como estrategia a nivel poblacional, ya que podría proporcionar una herramienta más en la defensa contra el virus, sin efectos adversos. La ingesta de vitamina D podría mejorar la condición de los pacientes para hacer frente al SARS-CoV-2 y aumentar sus posibilidades en la COVID-19 (5, 34, 53, 58-59). Un grupo de 120 expertos en el área de salud, ciencia y medicina ha redactado una carta que han enviado a los gobiernos de todo el mundo afirmando que hay una clara evidencia científica de que “la vitamina D reduce las infecciones, hospitalizaciones y muertes por Coronavirus”. En la carta, los científicos piden que se aumente el nivel de vitamina D en los pacientes y en la población en general (60) ya que muchos estudios indican una fuerte correlación entre niveles < 30 ng/ml y gravedad de COVID-19, aumentando mucho más la gravedad con niveles < 20 ng/ml (59). La carta completa está publicada en la página web VitaminDforAll.org (https://vitamindforall.org/letter_ES.pdf).

La Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía, tras el informe del comité técnico de estudios de suplemento e intervención nutricional frente a COVID-19, decidió recomendar ya en noviembre de 2020 el uso de vitamina D (Calcifediol) en las residencias de ancianos para minimizar la incidencia de la infección y atenuar su gravedad en caso de que se produjeran (61).

Respecto a la dosificación, existen distintas posturas para lograr concentraciones séricas superiores a 30ng/ml, que es la que mínima que considera la evidencia para reducir el riesgo de COVID 19.

- 4.000 Unidades Internacionales (UI) por día en el caso de adultos sanos, o al menos 2.000 UI (59).
- Los adultos con riesgo de deficiencia debido al exceso de peso, piel oscura o ancianos en residencias pueden necesitar ingestas más altas (59). Es necesario medir el nivel sérico para evitar tener concentraciones bajas o demasiado bajas (59).
- A los adultos que no estén tomando las cantidades mencionadas, se les debería administrar 10.000UI/día (250mcg/día) durante 2-3 semanas (59) o incluso un mes (4) para poder alcanzar enseguida el objetivo de niveles >30 ng/ml, y luego continuar con 2.000-3000 UI/día (62), 4000 UI/día (59) o 5.000 UI/día durante algunas semanas más (4).

- Mansur et al (5) sugieren 5.000 y/o 10.000 UI diariamente. Benskin recomienda 2000 UI de Vitamina D para toda la población con escasa capacidad para producir vitamina D a partir del sol (63). Cutolo et al (62) sugieren complementar con 2000-3000 UI orales al día hasta concentraciones séricas óptimas (40–60 ng/mL).
- Los datos clínicos sugieren que las dosis diarias o semanales ofrecen mejores resultados que los bolos en la protección contra las infecciones pulmonares agudas, y que la suplementación con dosis extremadamente altas de vitamina D podría ser perjudicial y tóxica, especialmente para los individuos de edad avanzada (62). Sin embargo, por otra parte, existen estudios que demuestran que dosis altas de vitamina D durante varios meses carecen de efectos adversos (64-66).
- Los trabajos realizados en hospitales sugieren la administración de dosis altas para alcanzar rápidamente altas concentraciones séricas (46, 51, 67-69). A los pacientes hospitalizados con COVID-19 se les debe medir la concentración sérica de 25(OH)D y deben recibir suplementos al menos hasta alcanzar un nivel ≥ 30 ng/mL (óptimo 40-60 ng/mL), especialmente cuando el nivel de base es < 10 ng/mL (53), en la línea de los protocolos utilizados por Entrenas Castillo et al. (51), Rastogi et al. (46) o Afshar et al. (69). El momento correcto para comprobar el nivel sérico de vitamina D es 6 días después de la última dosis de vitamina D3 para evitar niveles altos artificiales (69).

La suplementación oral con calcifediol puede presentar algunas ventajas sobre el colecalciferol, ya que el calcifediol tiene una absorción intestinal más eficaz (cercana al 100%) y su administración puede restaurar rápidamente las concentraciones séricas de vitamina D. Esto es especialmente relevante en situaciones clínicas en las que es deseable un rápido restablecimiento de los niveles séricos.

En resumen, de los muchos factores que predisponen a las personas a un mayor riesgo de contagio por SARS-CoV-2 y a padecer COVID-19 grave, como edad, comorbilidades, etc., la falta de vitamina D es el factor de riesgo más fácil y más rápido de modificar. Aunque todavía no están disponibles todos los resultados de los ensayos clínicos, la evidencia causal y correlacional entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de contagio y de COVID19 grave es ya tan fuerte que justifica pasar a la acción. Incluso sin más datos, la preponderancia de la evidencia indica que aumentar los niveles de vitamina D podría ayudar a reducir infecciones, hospitalizaciones, admisiones en UCI y muertes (69). Esta estrategia, en sinergia con las ya existentes, podría proporcionar una herramienta más en la defensa contra el SARS-CoV-2 (70).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Un comité de expertos abordará aspectos de suplementación e intervención nutricional frente al Covid-19. Disponible en: <https://www.europapress.es/esandalucia/sevilla/noticia-comite-expertos-abordara-aspectos-suplementacion-intervencion-nutricional-frente-covid-19-20201015154854.html>
2. Más del 50% de la población en España tiene carencia de vitamina D. Disponible en: <https://www.actasanitaria.com/poblacion-espana-carencia-vitamina-d/>
3. Xu et al. The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med* (2020) 18:322. Disponible en: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02488-5>
4. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* **2020**, 12, 988. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/988>
5. Mansur JL et al. El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisoriosa para prevenir o tratar la infección por COVID-19. *Clin Investig Arterioscler*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.05.003>
6. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny R, Quinton R, Rhodes J, Subramanian S, Thickett D. 2020 Vitamin D and COVID-19: evidence and recommendations for supplementation. *R. Soc. Open Sci.* 7: 201912. Disponible en: <https://doi.org/10.1098/rsos.201912>
7. Antibióticos humanos modulados por calcitriol: nuevos aspectos fisiopatológicos de la hipovitaminosis D. *Endocrinología y Nutrición* Vol. 63. Issue 2 Pages 87-94 (February 2016). Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-antibioticos-humanos-modulados-por-calcitriol-S1575092215002764>
8. Konijeti GG, Arora P, Boylan MR, Song Y, Huang S, Harrell F, Newton-Cheh C, O'Neill D, Korzenik J, Wang TJ, Chan AT. Vitamin D Supplementation Modulates T Cell-Mediated Immunity in Humans: Results from a Randomized Control Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):533-8. doi: 10.1210/jc.2015-3599. Epub 2015 Dec 14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26653112/>
9. A más sol, mejor sistema inmunitario. Disponible en: <https://cordis.europa.eu/article/id/31850-more-sun-means-a-better-immune-system/es>
10. von Essen M, Kongsbak M, Schjerling P et al. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol* **11**, 344–349 (2010). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ni.1851> <https://www.nature.com/articles/ni.1851>
11. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, Jessop ZM, Tarassoli SP, Dobbs TD, Holford P, Thornton CA, Whitaker IS. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients*. 2020 Aug 23;12(9):2550. doi: 10.3390/nu12092550. PMID: 32842513; PMCID: PMC7551685. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7551685/>
12. Lei GS, Zhang C., Cheng BH, Lee CH Mechanisms of Action of Vitamin D as Supplemental Therapy for Pneumocystis Pneumonia. *Antimicrob. Agentes Chemother*. 2017; 61 doi: 10.1128 / AAC.01226-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5610499/>
13. Nikooyeh B, Neyestani TR. Oxidative stress, type 2 diabetes and vitamin D: past, present and future. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Mar;32(3):260-7. doi: 10.1002/dmrr.2718. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26409185. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26409185/>
14. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis. *Biomolecules*. 2019; 9(11):649. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/9/11/649>
15. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV2 infection. *European Journal of Internal Medicine* 76 (2020) 14-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336612/>
16. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. *Nat Med*, 2005,11(8):875-879. DOI: 10.1038/nm1267. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1038/nm1267>
17. Mok CK, Ng YL, Ahidjo BA et al. (2020) Calcitriol, the active form of vitamin D, is a promising candidate for COVID-19 prophylaxis. *BioRxiv*. **PREPRINT**: este es un informe preliminar que no ha sido revisado por pares. No debe considerarse concluyente, guiar la práctica clínica / comportamiento relacionado con la salud, o ser presentado en los medios de comunicación como información establecida. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.21.162396v1> . **Comentario**: En apoyo a este trabajo de Mok et al., cabe señalar el trabajo de Glinsky → la vitamina D puede interferir con las funciones de 19 de 27 (70%) de las proteínas del SARS-CoV-2 al alterar la expresión de 84 de 332 (25%) de los genes humanos que

- codifican las proteínas dianas del SARS-CoV-2. Vitamina D + Quercetina + Estradiol alteran la expresión de 244 de 332 (73%) dianas del SARS-CoV-2 en células humanas, interfiriendo así con las funciones del 96% (26 de 27) SARS- Proteínas CoV-2. ...los perfiles de expresión génica de las actividades de la vitamina D y la quercetina y sus registros de seguridad establecidos como sustancias medicinales de venta libre argumentan firmemente que pueden representar candidatos viables para consideraciones adicionales sobre su utilidad potencial como agentes de mitigación de la pandemia de COVID-19 → Glinsky GV. Tripartite Combination of Candidate Pandemic Mitigation Agents: Vitamin D, Quercetin, and Estradiol Manifest Properties of Medicinal Agents for Targeted Mitigation of the COVID-19 Pandemic Defined by Genomics-Guided Tracing of SARS-CoV-2 Targets in Human Cells. *Biomedicines*. 2020; 8(5):129. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050129>
18. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A et al (2020). 25-Hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARSCoV- 2. *Nutrients* 12:1359. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12051359>
 19. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, Frenkel-Morgenstern M (2020). Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J* 287:3693–3702. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/febs.15495>
 20. Israel A, Cicurel A, Feldhamer I et al. (2020). The link between vitamin D deficiency and Covid-19 in a large population. *MedRxiv* (2020). **PREPRINT**: este es un informe preliminar que no ha sido revisado por pares. No debe considerarse concluyente, guiar la práctica clínica / comportamiento relacionado con la salud, o ser presentado en los medios de comunicación como información establecida. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.04.20188268v1> → **Comentario**: 09-03-2021. Este trabajo “The link between vitamin D deficiency and Covid-19 in a large population” (<https://t.co/23mf7aFpP0>) ha sido revisada con SciScore, una herramienta automatizada que está diseñada para ayudar a los revisores expertos a encontrar y presentar información formulada dispersa en un documento en un formato estándar y fácil de digerir. SciScore comprueba la presencia y corrección de los RRID (identificadores de recursos de investigación) y criterios de rigor como el sexo y el cegamiento del investigador. Resultados aquí: <https://t.co/7ETJ1qUOq9>. Detectados 2 de 5 criterios de rigor y 1 recurso.
 21. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J (2020). Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open* 3:e2019722. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722> .
Comentario: 29-09-2020. Fenton TR, Fenton CJ, Gilbert N | Community Health Sciences, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada → Si bien la comunidad médica y científica estaba entusiasmada con la vitamina D como una posible causa de varias enfermedades inflamatorias hace una década, la evidencia reciente ha demostrado que el marcador sanguíneo utilizado para indicar el estado de la vitamina D (25-hidroxi-vitamina D) es un reactante negativo de fase aguda. Esto significa que los estados inflamatorios reducen los niveles de vitamina D en sangre. → Costa Silva M, Weber Furlanetto T. Does serum 25-hydroxyvitamin D decrease during acute-phase response? A systematic review. *Nutr Res*. 2015 Feb;35(2):91-6. PMID: 25631715
Comentario: 03-12-2020. Critical Appraisal. Bertille Obenetah Ayuk, Community Health | Memorial University Newfoundland, Canada → Este estudio hizo uso del modelo exploratorio de análisis multivariable, por lo que los resultados deben interpretarse con precaución ya que la asociación observada puede deberse a factores de confusión no contabilizados.
 22. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF (2020). SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One* 15:e0239252. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0239252>
 23. Daneshkhan, Ali, Vasundhara Agrawal, Adam Eshein, Hariharan Subramanian, Hemant Kumar Roy, and Vadim Backman. "Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients." *Aging Clinical and Experimental Research* 32, no. 10 (2020): 2141-2158. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876941/>
 24. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, Greiffenstein P. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. **PREPRINT**: este es un informe preliminar que no ha sido revisado por pares. No debe considerarse concluyente, guiar la práctica clínica / comportamiento relacionado con la salud, o ser presentado en los medios de comunicación como información establecida. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.24.20075838v1> . **Comentario**: la muestra es muy pequeña (20 pacientes) y de ellos 17 son afroamericanos que suelen tener niveles más bajos de vitamina D.
 25. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40520-020-01570-8>
 26. Moozhipurath, R.K., Kraft, L. & Skiera, B. Evidence of protective role of Ultraviolet-B (UVB) radiation in reducing COVID-19 deaths. *Sci Rep* 10, 17705 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74825-z>
 27. Glicio EJ. Vitamin D level of mild and severe elderly cases of COVID-19: a preliminary report. *SSRN*. 2020

- [cited 2020 Jul 31]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1548/rr-19> → es una cita de Rapid Response: Low vitamin D: high risk COVID-19 mortality? Seven preprints suggest that is case. Does low 'D' put BAME and elderly, at particular COVID-19 risk? Testing and Data Required. → y es la respuesta a: Is ethnicity linked to incidence or outcomes of covid-19? BMJ 2020; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1548> (Published 20 April 2020) Cite this as: BMJ 2020;369:m1548
28. Raharusuna P, Priambada S, Budiarti C, Agung E, Budi C. Patterns of COVID-19 mortality and Vitamin D: an Indonesian study. SSRN. 2020 [cited 2020 Jul 31]. Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.2139%2Fssrn.3585561> → es una cita de Rapid Response: Low vitamin D: high risk COVID-19 mortality? Seven preprints suggest that is case. Does low 'D' put BAME and elderly, at particular COVID-19 risk? Testing and Data Required. <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1548/rr-19> → y es la respuesta a: Is ethnicity linked to incidence or outcomes of covid-19? BMJ 2020; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1548> (Published 20 April 2020) Cite this as: BMJ 2020;369:m1548
 29. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and inflammation: potential implications for severity of covid-19. *Ir Med J.* 2020;113(5):P81. Disponible en: <https://imj.ie/vitamin-d-and-inflammation-potential-implications-for-severity-of-covid-19/>
 30. Alipio MM. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with coronavirus-2019(COVID-19). SSRN. 2020. doi:10.2139/ssrn.3571484. → es una cita en Razdan K, Singh K, Singh D. Vitamin D Levels and COVID-19 Susceptibility: Is there any Correlation?. *Med Drug Discov.* 2020 Sep; 7: 100051. Published online 2020 Jun 2. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590098620300385?via%3Dihub>
 31. Herwig R, Panhofer TP, Greilberger M, Greilberger J. Sedeprovid, a novel vitamin D based substance, plus AlphaH lead to complete recovery from COVID-19 within 48 hours after application in a 7-months old baby, a 1.5-year-old toddler and three further adults. *J Transl Sci.* 2020;7:1–10. doi:10.15761/JTS.1000385. Disponible en: <https://oatext.com/sedeprovid-a-novel-vitamin-d-based-substance-plus-alpha-h-lead-to-complete-recovery-from-covid-19-within-48-hours-after-application-in-a-7-months-old-baby-a-1-5-year-old-toddler-and-three-further-adults.php#gsc.tab=0>
 32. Sun JK, Zhang WH, Zou L, Liu Y, Li JJ, Kan XH, Dai L, Shi QK, Yuan ST, Yu WK, et al. Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Aging.* 2020;12(12):11287–95. doi:10.18632/aging.103526. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7343468/>
 33. Lansiaux E, Pebay PP, Picard JL, Son-Forget J. Covid-19 and vit-D: disease mortality negatively correlates with sunlight exposure. *Spatio-Temporal Epidemiol.* 2020;35. doi:10.1016/j.sste.2020.100362. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7376335/>
 34. Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, García-Unzueta M, Hernández-Hernández MA, López-Hoyos M, Muñoz-Cacho P, Olmos JM, Gutiérrez-Cuadra M, Ruiz-Cubillán JJ, Crespo J, and Martínez-Taboada VM. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020, Vol. XX, No. XX, 1–11. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/clinem/dgaa733/5934827>
 35. Davies G, Garami AR, Byers J. Evidence Supports a Causal Role for Vitamin D Status in Global COVID-19 Outcomes. <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20087965>. **PREPRINT:** este es un informe preliminar que no ha sido revisado por pares. No debe considerarse concluyente, guiar la práctica clínica / comportamiento relacionado con la salud, o ser presentado en los medios de comunicación como información establecida. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.01.20087965v3> . **Comentario de los autores:** Presentaron el trabajo a algunas revistas en mayo / junio, pero el artículo fue rechazado sin que ninguno de ellos dieran razones específicas. Dado que este artículo no es clínico y puede ser leído y revisado por cualquier persona y el código y los datos también se publican para verificar, y dado que se ha leído más de 10,000 veces en todo el mundo (resumen 40k +), sentimos que ya había alcanzado un estándar mucho más alto de pares. La revisión está aquí en comparación con la revisión tradicional por pares, por lo que no se ha priorizado una ruta de publicación. Muchas investigaciones han confirmado el análisis del artículo y respaldan las conclusiones: La evidencia fue revisada exhaustivamente (188 artículos) hasta mediados de junio [Benskin, 2020] y las publicaciones más recientes son cada vez más convincentes [Merzon et al, 2020; Kaufman y col., 2020; Castillo y col., 2020]. (Ver también [Jungreis & Kellis '20] para un análisis más profundo de los resultados del ECA de Castillo et al.) El modelado de inferencia causal, los criterios de Hill, los estudios de intervención y los mecanismos biológicos indican que la influencia de la vitamina D sobre COVID-19 es causal y el tamaño del efecto es grande como se predijo en este artículo.
 36. Baktash V, Hosack T, Patel N et al (2020). Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J.* <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138712> Online ahead of print. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32855214/>

37. Faul JL, Kerley CP, Love B et al (2020). Vitamin D deficiency and ARDS after SARS-CoV-2 infection. *Ir Med J* 113:84. Disponible en: https://repository.rcsi.com/articles/journal_contribution/Vitamin_D_Deficiency_and_ARDS_after_SARS-CoV-2_Infection/13109720/1
38. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U (2020). Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients* 12:2757. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12092757>
39. Kun Ye, Fen Tang, Xin Liao, Benjamin A. Shaw, Meiqiu Deng, Guangyi Huang, Zhiqiang Qin, Xiaomei Peng, Hwei Xiao, Chunxia Chen, Xiaochun Liu, Leping Ning, Bangqin Wang, Ningning Tang, Min Li, Fan Xu, Shao Lin & Jianrong Yang (2020) Does Serum Vitamin D Level Affect COVID-19 Infection and Its Severity?- A Case-Control Study, *Journal of the American College of Nutrition*, DOI: [10.1080/07315724.2020.1826005](https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1826005)
40. Alipio MM. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with coronavirus-2019(COVID-19). SSRN. 2020. doi:10.2139/ssrn.3571484. → es una cita en Razdan K, Singh K, Singh D. Vitamin D Levels and COVID-19 Susceptibility: Is there any Correlation?. *Med Drug Discov.* 2020 Sep; 7: 100051. Published online 2020 Jun 2. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590098620300385?via%3Dihub>
41. Cuñat T, Ojeda A, Calvo A. Vitamin D deficiency in critically ill patients diagnosed with COVID-19. Are we doing enough? A retrospective analysis of 226 patients. **PREPRINT**: este es un informe preliminar que no ha sido revisado por pares. No debe considerarse concluyente, guiar la práctica clínica / comportamiento relacionado con la salud, o ser presentado en los medios de comunicación como información establecida. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-30390/v1>
42. Giannini S, Passeri G, Tripepi G, Sella S, Fusaro M, Arcidiacono G, Torres M O, Michielin A, Prandini T, Baffa V, et al. Effectiveness of In-Hospital Cholecalciferol Use on Clinical Outcomes in Comorbid COVID-19 Patients: A Hypothesis-Generating Study. *Nutrients* 2021, 13, 219. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/1/219>
43. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, Athar W, Marchitelli G, Kelly D, Boot CS, Stock N, Macfarlane J, Martineau AR, Burns G, Quinton R. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalised with COVID-19 are associated with greater disease severity, *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* (2020). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361912/>
44. Macaya F, Espejo C, Valls A, Fernandez-Ortiz A, Gonzalez del Castillo J, Martin-Sanchez FJ, Runkle I, Rubio MA. Interaction between age and vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection. *Nutr Hosp* 2020;37(5):1039-1042. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112020000700022
45. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, Annweiler C. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients*. 2020 Nov 2;12(11):3377. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/11/3377>
46. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled study (SHADE study) *Postgrad Med J* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. Rastogi A, et al. *Postgrad Med J* 2020;0:1-4. doi:10.1136/postgradmedj-2020-139065 1Original research *Postgrad Med J*: first published as 10.1136/postgradmedj-2020-139065 on 12 November 2020. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/345872623>
47. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, Urbanic Purkart T, Waltensdorfer A, Münch A, Warnkross H, et al. Effect of High-Dose Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Critically Ill Patients with Vitamin D Deficiency: The VITdAL-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014, 312, 1520-1530. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25268295/>
48. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong MF, Jude EB. High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. *Nutrients* 2020, 12, 3799; doi:10.3390/nu12123799. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/12/3799?s=09>
49. Ohaegbulam KC, Swalih M, Patel P, Smith MA, Perrin R. Vitamin D Supplementation in COVID-19 Patients: A Clinical Case Series. *Am J Ther.* 2020 Sep/Oct;27(5):e485-e490. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804682/>
50. Sistanizadab M, Koucheke M, Miric MM, Salarianc S, Shojaeic S, Moeini Vasegha F, Seifi Kafshgarid H, Qobadighadikolaei R.; High dose vitamin D improves total serum antioxidant capacity and ICU outcome in critically ill patients - a randomized, double-blind clinical trial. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101271>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1876382020314529>
51. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R,

- Quesada Gomez JM. 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. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2020**, 203, 105751. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7456194/>
52. Cervero Jiménez M, servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Severo Ochoa → Clinical trial, PHASE III, randomized, open-label, to evaluate the efficacy of administering high-dose cholecalciferol orally alongside standard therapy in patients with COVID-19 pneumonia (COVID-19 HUSO). - Ensayo clínico aleatorizado, FASE III, abierto, para evaluar la eficacia de la administración de colecalciferol a altas dosis por vía oral junto a tratamiento estándar en pacientes con neumonía por COVID-19. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002312-43/ES#A>
 53. Investigan el papel de la vitamina D como reguladora del sistema inmune en pacientes Covid-19 → Disponible en: <https://isanidad.com/178734/investigan-el-papel-de-la-vitamina-d-como-reguladora-del-sistema-inmune-en-pacientes-covid-19/>
 54. Fundación para la Investigación y la Innovación Biosanitaria del Principado de Asturias (FINBA) → Usefulness of vitamin D on morbidity and mortality of SARS-COV-2 virus infection (Covid-19) at the Central University Hospital of Asturias. - Estudio destinado a valorar la utilidad de vitamina D sobre morbilidad y mortalidad de la infección por virus SARS-COV-2 (Covid-19) en el Hospital Universitario Central de Asturias. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002274-28/ES>
 55. Investigation Institute Bioaraba → Efficacy of vitamin D treatment in patients diagnosed with pneumonia who require hospital admission and have vitamin D deficiency and a positive diagnosis for SARS-Cov-2 (COVID-19). - Eficacia del tratamiento con vitamina D en pacientes con diagnóstico de neumonía que precisan ingreso hospitalario y presentan déficit de vitamina D y diagnóstico positivo para SARS-Cov-2 (COVID-19). Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001960-28/ES>
 56. Researchers from Queen Mary University of London → Clinical trial to investigate whether vitamin D protects against COVID-19. Disponible en: <https://www.qmul.ac.uk/media/news/2020/smd/clinical-trial-to-investigate-whether-vitamin-d-protects-against-covid-19.html>
 57. Trial of Vitamin D to Reduce Risk and Severity of COVID-19 and Other Acute Respiratory Infections (CORONAVIT). → Phase 3 Randomised Controlled Trial of Vitamin D Supplementation to Reduce Risk and Severity of COVID-19 and Other Acute Respiratory Infections in the UK Population. → Queen Mary University of London. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04579640>
 58. Vitamina D, una aliada en la lucha contra el coronavirus. Disponible en: <https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2020/04/25/5ea31a4921efa073398b45d1.html>
 59. Over 200 Scientists & Doctors Call For Increased Vitamin D Use To Combat COVID-19. Scientific evidence indicates vitamin D reduces infections & deaths. Pflieger K., Roll Call of Credible Experts Advocating Vitamin D for COVID-19. One-Page Executive Summary. Disponible en: <https://vitamindforall.org/rollcall.html>
 60. Expertos sanitarios insisten: la vitamina D es beneficiosa contra la Covid. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/medicina/expertos-sanitarios-insisten-vitamina-d-beneficiosa-contra-covid-9315>.
La carta completa está publicada en la página web VitaminDforAll.org (https://vitamindforall.org/letter_ES.pdf)
 61. Salud tratará con Calcifediol a ancianos en residencias para atenuar los efectos del Covid. Diversos estudios demuestran la capacidad protectora de la vitamina D contra infecciones respiratorias agudas. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/actualidad/noticias/detalle/246349.html>
 62. Cutolo M, Paolino S, Smith V. Evidences for a protective role of vitamin D in COVID-19. *RMD Open* 2020;6:e001454. doi:10.1136/rmdopen-2020-001454. Disponible en: <https://rmdopen.bmj.com/content/6/3/e001454>
 63. Benskin LL (2020). A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19 Risk and Severity Is Increased in Vitamin D Deficiency. *Front. Public Health* 8:513. doi: 10.3389/fpubh.2020.00513. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7513835/> → documento completo y ampliado con anexos Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3669379>
 64. Amir E, Simmons CE, Freedman OC, Dranitsaris G, Cole DE, Vieth R, et al. A phase 2 trial exploring the effects of high-dose (10,000 IU/day) vitamin D3 in breast cancer patients with bone metastases. *Cancer*. 2010;116:284-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/encr.24749>.
 65. Charoengam N, Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. The effect of various doses of oral vitamin D3 supplementation on gut microbiota in healthy adults: A randomized, doubleblinded, dose-response study. *Anticancer Res.* 2020;40:551-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21873/anticancer.13984>
 66. McCullough PJ, Lehrer DS, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5,000 to 50,000 international

Grupo de Trabajo de Investigación y Ciencia de la FEMH.

- units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;189:228-39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.12.010>
67. 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). University Hospital, Angers Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344041>
 68. Vitamin D Supplementation in Patients With COVID-19. University of Sao Paulo. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04449718>
 69. Afshar P, Ghaffaripour M, Sajjadi H. Suggested role of Vitamin D supplementation in COVID-19 severity. *J Contemp Med Sci | Vol. 6, No. 4, July-August 2020: 191–192.* Disponible en: <http://www.jocms.org/index.php/jcms/article/view/822>
 70. Boulkrane MS, Ilina V, Melchakov R, Fedotova J, Drago F, Gozzo L, Das UN, Abd El-Aty AM, Baranenko D. COVID-19 Disease and Vitamin D: A Mini-Review. *Frontiers in Pharmacology.* 2020 17 de diciembre; 11: 604579. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7773655/>