



**UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE PUEBLA**

**DECANATO DE CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE NUTRICIÓN**

***EFFECTO DE LA SUPLEMENTACION CON VITAMINA D
EN PACIENTES CON COVID-19***

Tesis

Para obtener el Título de:

Maestría en Nutrición Clínica

Presenta:

Dr. Mario Ernesto Mendoza Vara

Director:

Mtro. en Ciencias Obed Solís Martínez

Puebla, Pue., México

Primavera del 2022.



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

i.-Dedicatorias

A ti, padre:
En honor a tu memoria;
En ofrenda por tu paciencia y sabiduría.

ii.- Agradecimientos

A mi casa de estudios, la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, por brindarme los elementos y competencias necesarios para continuar mi formación profesional: especial reconocimiento al Mtro. Obed Solís Martínez, director y asesor del presente, por la comunicación, el apoyo y la guía; aspectos determinantes en este proceso.

A mi familia y mis amistades les expreso mi sincera gratitud, pues directa e indirectamente han cultivado en mí el hábito y los deseos de crecer profesionalmente.

iii. Índice general

1. INTRODUCCIÓN	9
2. MARCO TEÓRICO	10
2.1 Epidemiología de la enfermedad del nuevo coronavirus 2019	10
2.2 Fisiopatología de la COVID-19	13
2.3 Nutrición e inmunidad	16
2.4 Vitamina D: respuesta inmune y COVID-19	20
3. HIPÓTESIS	25
3.1 Hipótesis general	25
3.2 Hipótesis específicas	25
4. OBJETIVOS	25
4.1 Objetivo general	25
4.2 Objetivos específicos	25
5. METODOLOGÍA	25
5.1 Enfoque metodológico	25
6. RESULTADOS	29
7. DISCUSIÓN	43
8. CONCLUSIONES	46
RECOMENDACIONES	49
LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
FUENTES DE CONSULTA	54
ARTÍCULOS ANALIZADOS	55
ANEXOS	57
Anexo 1.- Escala MINCIR	57

iv.- Índice de tablas y figuras

Tabla 1.- VOC de la COVID- 19 actualmente designadas.	16
Tabla 2.- VOI de la COVID-19 actualmente designadas.....	16
Tabla 3.- Posibles afiliaciones causales entre suplementos y la COVID-19	18
Tabla 4.- Fisiología de la vitamina D y principales funciones ante la COVID-19.....	23
Tabla 5.- Estudios incluidos sobre la suplementación con vitamina D en pacientes que cursan un cuadro infeccioso por COVID 19.	29
Tabla 6.- Resultados escala MINCIR de los estudios seleccionados.....	30
Tabla 7.- Índices particulares de suficiencia metodológica de los estudios seleccionados.	31
Tabla 8.- Resultados de los estudios seleccionados	31
Ilustración 1.- Casos acumulados COVID-19 por continente.....	11
Ilustración 2.- Mortalidad acumulada COVID-19 por continente	12
Ilustración 3.- Clasificación taxonómica de los coronavirus.	13
Ilustración 4.- Mecanismo de interacción y patogénesis del SARS-CoV-2	14
Ilustración 5.- Diagrama de flujo del proceso de selección	28

Resumen

Antecedentes: En el análisis de algunos ensayos clínicos se ha resaltado la importancia terapéutica de la vitamina D como un preventivo o coadyuvante en la evolución de algunas enfermedades respiratorias. Los estudios que refieren esta afiliación se basan en pruebas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, tuberculosis, enfermedad pulmonar intersticial y en torno a su expansión en los últimos años, a las afecciones causadas por la infección con SARSCoV-2. Pese a que el consenso científico aún no establece una afiliación causal entre el tratamiento suplementario y la atenuación del riesgo de la patología, los potenciales inmunomoduladores y antivirales del nutriente han sido resaltados constantemente en la literatura. Sobre todo, como parte del abordaje nutricional preventivo o temprano de los pacientes.

Objetivos: A fin de determinar la efectividad de los tratamientos complementarios con vitamina D en casos de exposición a COVID-19, se realiza una revisión sistemática de las fuentes académicas que desarrollan y reproducen ensayos clínicos a fin de determinar si estas refieren dosis específicas, esquemas de seguimiento terapéutico destinados a reducir la gravedad o el riesgo de comorbilidades o deceso durante el desarrollo de la enfermedad.

Métodos: Se abordarán estudios alojados en la plataforma PubMed respetando como marco general el criterio de ensayo clínico, al tratarse de una afección de preocupación generalizada y contingente durante la planeación y desarrollo de la presente los ejes temporales y espaciales no están sujetos a un marco de selección particular, a saber, se contemplan en un primer momento todos los elementos resultantes de la búsqueda, para su posterior filtrado, clasificación y análisis. El conjunto de variables surgidas del ensayo será abordado por «vitamina D COVID19», «D2(ergocalciferol) COVID19», «D3(colecalciferol) COVID19», «calciferol COVID19».

Conclusión: A marzo del 2022, el abordaje nutricional y el “uso compasivo” siguen siendo los principales sustentantes del beneficio terapéutico de la vitamina D.

Palabras clave: COVID-19, vitamina D, dosis, ensayo clínico, revisión sistemática

Abstract/Summary

Background: In the analysis of some clinical trials, the therapeutic importance of vitamin D as a preventive or adjuvant in the evolution of some respiratory diseases has been highlighted. The studies that refer this affiliation are based on trials with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, tuberculosis, interstitial lung disease and in current years, conditions caused by infection with SARSCOV-2. Scientific consensus about does not yet establish a causal affiliation between the supplementary treatment and lower risk from the pathology. Although, the immunomodulatory and antiviral potentials of the nutrient have been constantly highlighted in the literature, mainly as part of the preventive or early nutritional approach of patients

Objectives: To determine the effectiveness of complementary treatments with vitamin D in cases of exposure to COVID-19, we develop a systematic review of academic sources that develop and reproduce clinical trials to determine if they refer specific doses or therapeutic schemes aimed to reducing the severity and risk of comorbidities and death during the prognosis of the disease.

Methods: Studies hosted on PubMed platform will be addressed, respecting the “clinical trial” criteria as a general framework, since it is a condition of generalized and contingent concern during the planning and development of the research, the temporal and spatial axes are not subject to a framework of selection, thus, all the elements resulting from the search are considered, for subsequent filtering, classification and analysis. The set of variables arising from the test will be addressed by «vitamin D COVID19», «D2(ergocalciferol) COVID19», «D3(cholecalciferol) COVID19», «calciferol COVID19».

Conclusions: Until 2022 March, nutritional approach and "compassionate use" continue to be the main arguments of the therapeutic benefit of vitamin D.

Keywords: COVID-19, vitamin D, dose, clinical trial, systematic review.

1. INTRODUCCIÓN

El curso actual de la pandemia generada por la aparición, dispersión y prevalencia de la enfermedad del coronavirus 2019, ha sometido a todas las escalas de las sociedades contemporáneas; desde lo cultural a lo político, a cambios y transformaciones en pro del mejoramiento de las condiciones de seguridad y salubridad, en algunos casos a través de medidas más o menos restrictivas. Asimismo, ha configurado, dentro de las áreas de salud y filiales, necesidades terapéuticas que han debido solventarse a razón de dosis experimentales, muchas veces extrapoladas desde el ámbito empírico antes de someterse a ensayos clínicos.

Si bien las medidas terapéuticas resultantes de los primeros experimentos carecían mayormente de una evidencia científica clara, e incluso, muchos de los resultados incipientes terminaron por ser descartados ante la falta de eficacia durante posteriores estudios o ensayos clínicos, algunas de ellas mostraron beneficios en determinados periodos de la enfermedad. Con esto, se consideró un manejo basado en la prevención, y en el caso de los cuadros infecciosos activos se priorizaron los tratamientos sintomáticos y de soporte. De estos últimos, tanto el soporte respiratorio como el nutricional manifestaron una afiliación plausible con el mejoramiento de los pacientes hospitalizados.

Aunque en el caso del manejo nutricional algunas disposiciones aún resultan controvertidas e incluso infundadas, es sabido que un nivel óptimo en los nutrientes guarda estrecha relación con el funcionamiento normal del sistema inmune y su respuesta ante la presencia de patógenos externos. Por tanto, en los casos derivados de la infección por SARS-CoV-2 un pronto tamizaje nutricional y la implementación de protocolos tempranos basados en suplementación y nutrición parenteral, ayudarían a la mejoría de los efectos adversos afiliados a la seroconversión. Aún más, cuando se añaden nutrientes con efectos inmunomoduladores o atenuadores de efectos proinflamatorios como es el caso de la vitamina D.

En ese sentido, la importancia de la presente investigación se ciñe en torno a exponer el estado actual de la literatura científica, hasta el mes de marzo de 2022, que se relacione con la suplementación con vitamina D y manejo de la COVID-19, esto, con mira

en evidenciar los avances y actualizaciones, de existir, en cuanto al manejo propuesto de la patología a lo largo de los dos años de curso de la pandemia.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Epidemiología de la enfermedad del nuevo coronavirus 2019

Las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes son desafíos constantes para la salud pública en todo el mundo. Durante los meses correspondientes a la segunda mitad del año 2019, los casos de neumonía, de causa aún desconocida, en Wuhan, China, llevaron al descubrimiento de un nuevo tipo de coronavirus (SARS-CoV-2), estos son virus de RNA envueltos, encontrados comúnmente en mamíferos, por ende, humanos, y aves, capaces de causar enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas.

El primer caso documentado de COVID 19 fue referido por primera vez el 1 de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, en el territorio continental correspondiente a China central, en este se reportó a un grupo de personas con neumonía de causa desconocida, vinculadas principalmente a un sector comercial de la urbanidad, el *Huanan seafood wholesale market* (HSWM), un mercado mayorista de mariscos de la ciudad de Wuhan (5). Más tarde, en estudios posteriores, se estimaría que el virus pudo haber circulado de forma latente, a baja escala por contacto persona-persona, desde mediados de octubre de 2019, antes de ser importado al HSWM (5). De manera consecuente, la escalada en el número de casos aumentó rápidamente propagándose en días y semanas posteriores al resto de la provincia de Hubei y más tarde a demarcaciones aledañas a ésta,

Por ello, a causa de la rápida expansión de la enfermedad, la Organización Mundial de la Salud llegó al concilio el 30 de enero de 2020 de declarar una emergencia sanitaria de preocupación internacional, basándose en el impacto que el virus podría tener en países subdesarrollados con menos infraestructura sanitaria; más tarde, el 11 de marzo de 2020, la reconocería de manera formal como una pandemia. A tan sólo un mes del llamamiento por parte de la OMS, se reportaban la presencia de casos positivos de COVID-19 en 182 países, con 1 563 857 casos confirmados y 95 044 fallecidos, estimándose para ese momento, una letalidad del 6,08%.

En el caso particular del continente americano, Estados Unidos confirmó su primer caso positivo el 22 de enero de 2020, a tan sólo poco más de un mes del primer reporte oficial en el territorio asiático. Mientras tanto, en la región de Latinoamérica y el Caribe, Brasil reportó su primer caso confirmado el 26 de febrero de 2020, con ello la frecuencia de los casos fue en aumento, tanto en el país, como en los estados nacionales concernientes a extremo norte y sur del continente.

En la actualidad, basado en las proyecciones numéricas establecidas por medios centralizados de monitoreo y observación a marzo de 2022, el panorama de la COVID-19 a nivel global refiere las siguientes cifras acumuladas:

- **Casos acumulados (positivos confirmados/ incluidos dados de alta y decesos):**
Al 20 de marzo de 2022, a nivel mundial se reportaron 470.2 millones de casos acumulados de COVID-19, en esta distribución los continentes que presentaban mayor número de casos contabilizados son, de mayor a menor, Europa, América y Asia, asimismo la distribución particular por continente se refería de la siguiente manera (1):

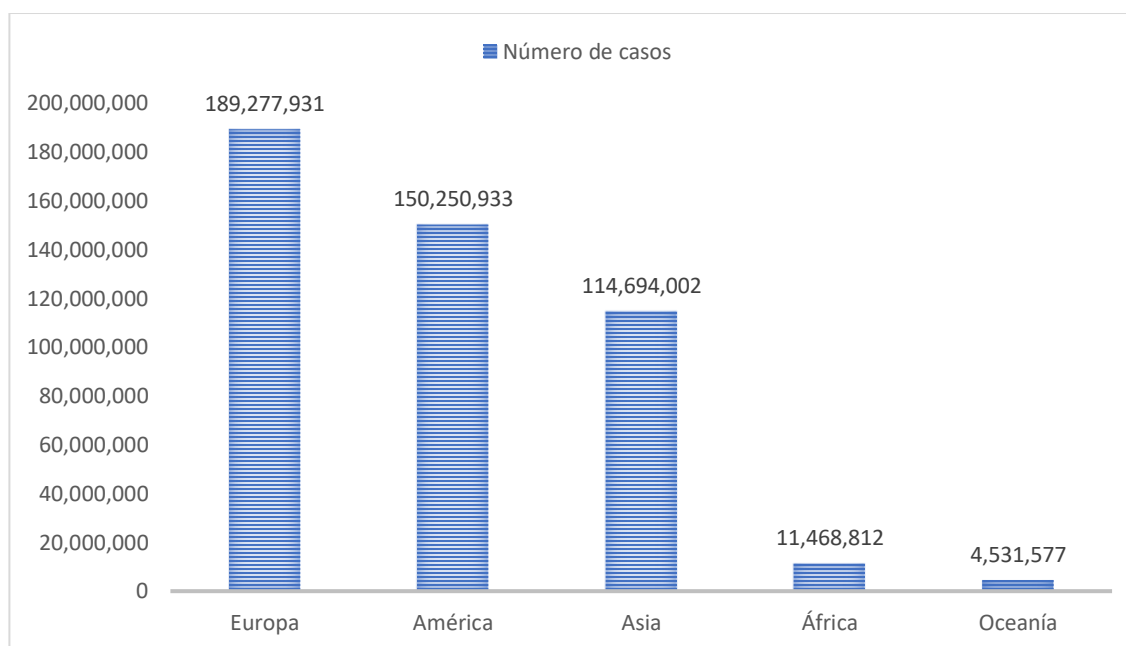


Ilustración 1.- Casos acumulados COVID-19 por continente

- **Mortalidad acumulada:** Al 20 de marzo del 2022, la OMS reportaba que a nivel mundial alrededor de 6 millones de personas habían fallecido a causa de la COVID-

19. Los continentes más afectados por esta tendencia eran, de mayor a menor, América, Europa y Asia (1). Las cifras particulares por continente correspondían a:

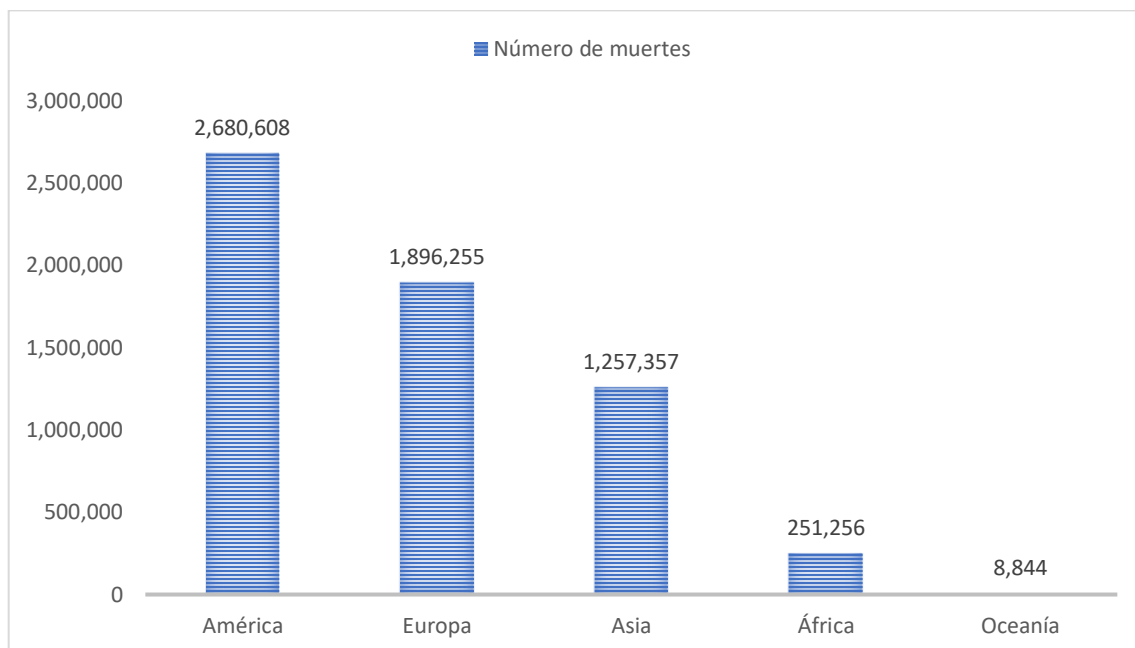


Ilustración 2.- Mortalidad acumulada COVID-19 por continente

Por otra parte, estos datos se contrastan con los arrojados por la CEPAL, respecto a la respuesta sanitaria de los países de Latinoamérica y el Caribe, donde el 69% de los estados autónomos reporta haber iniciado y mantenido medidas de vacunación en el general de la población (6) a fin de disminuir la incidencia de casos y la tendencia de infección o reinfección. Asimismo, la PAHO confirma, hasta el 20 de marzo de 2022, la administración de 1,736, 009, 461 dosis en el continente americano con las cuales se han conseguido 680,971,565 esquemas completos de inmunización y 297, 638,758 esquemas de refuerzo. Los países que reportan una mayor incidencia en la aplicación de dosis son, de mayor a menor, Estados Unidos, Brasil y México, mientras que Puerto Rico, Islas Caimán y Chile reportan más del 90% de cumplimiento en esquemas completos de vacunación en el total de su población (7).

Si bien para el presente en que se desarrolla esta investigación, año 2022, el índice de letalidad global ha disminuido de 1.7% a 1.4% (8) en los tres meses iniciales del periodo, confirmando la efectividad de la inmunización y una disminución en la tasa de

incidencia de casos, aun así la COVID-19 representa una circunstancia de preocupación y, por ende, confiere responsabilidad a los organismos sanitarios y autoridades estatales para mantener la vigilancia epidemiológica ante ésta y las subvariantes de preocupación.

2.2 Fisiopatología de la COVID-19

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2 (1), éste pertenece al género de los betacoronavirus y guarda filogénicamente un estrecho parentesco con otras afecciones epidémicas como el SARS-CoV y el MERS-CoV. Taxonómicamente, los coronavirus pertenecen al orden de los Nidovirales, a la familia *Coronaviridae*, de la cual resalta su gran diversidad, y se clasifican según sus características genéticas predominantes (2).

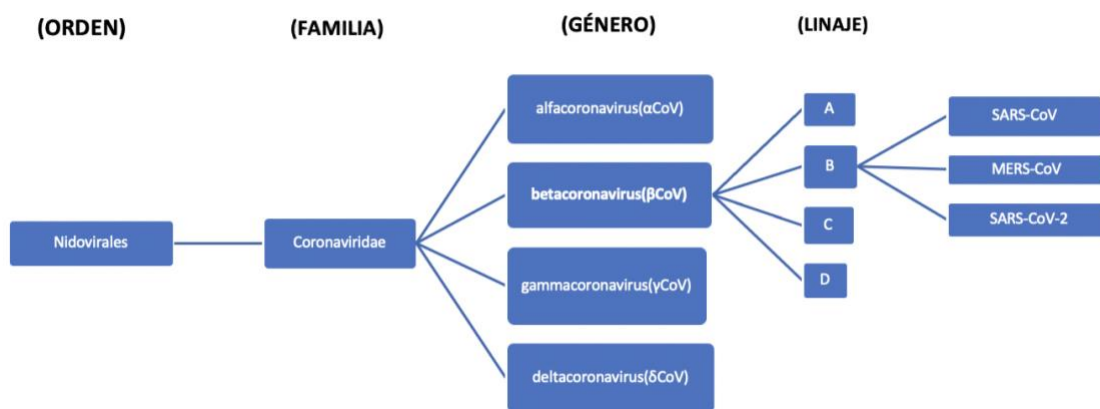


Ilustración 3.- Clasificación taxonómica de los coronavirus. Fuente: Medwave.

Los viriones de la COVID-19 tienen una morfología icosaédrica, es decir que son aproximadamente esféricos y mayormente pleomórficos, en relación con ello se han estimado de un diámetro aproximado entre los 60~80-120~160 nanómetros (2). Su estructura consiste en cuatro proteínas principales: la espiga, determinante para la infección viral debido al reconocimiento de los receptores, asimismo facilita el acceso del virus al citoplasma de la célula hospedante. La membrana, afiliada a la morfología (forma y dimensiones) del virus, es una proteína estructural indispensable para su ensamblaje. La envoltura es una proteína transmembrana, de menor proporción en la composición general de la envoltura vírica, sin embargo, asume un rol importante en el ensamblaje y la liberación del virus. Por último, la nucleocápside o conjunto de proteínas N, involucrada

en la replicación, transcripción y el empaque del genoma viral, ésta se libera de forma copiosa durante la infección e interviene en el ciclo reproductivo de la célula hospedera al obstaculizarlo (3).

De manera simplificada, se consideran nueve etapas en el ciclo infeccioso del SARS-CoV-2: 1) Ingreso por endocitosis o fusión directa entre las membranas del virus y de la célula hospedera. 2) Liberación del ARN viral en el citoplasma de la célula. 3) Traducción del ARN y escisión de las poliproteínas. 4) Transcripción de una cadena completa del ARN para su replicación. 5) Transcripción y replicación del genoma ARNviral. 6) Traducción de las proteínas estructurales y accesorias del virus. 7) Síntesis y transferencia de las nuevas proteínas desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi. 8) Ensamblaje de los nuevos viriones 9) liberación por exocitosis de los viriones maduros y repetición del ciclo. En un primer momento, la activación de mecanismos antivirales de un organismo afectado conducirá a una respuesta inmune inflamatoria mediada por las citocinas. En algunas ocasiones estas citocinas proinflamatorias pueden presentarse de manera abundante y conducir a una respuesta proinflamatoria aumentada, devastadora para el huésped (3).

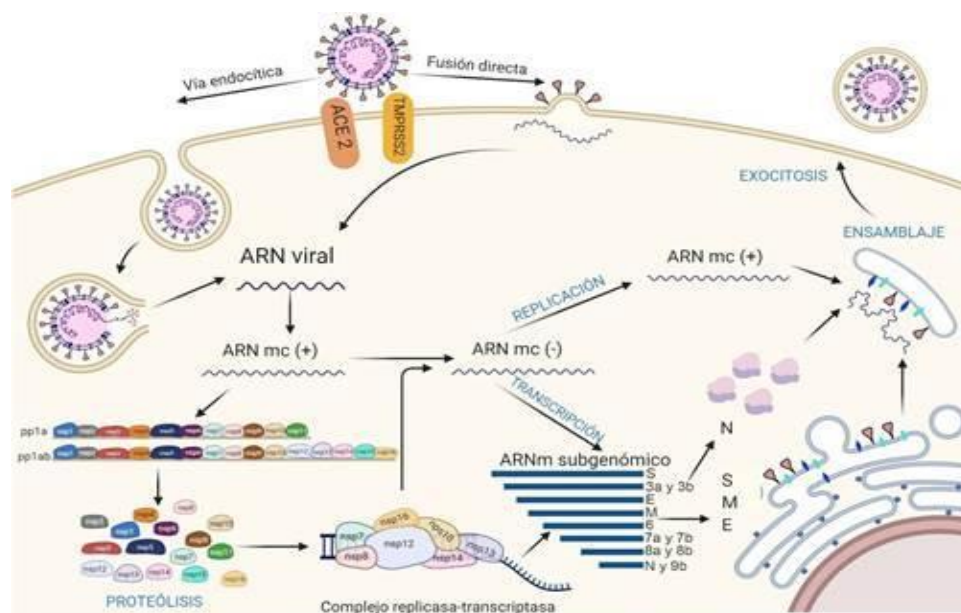


Ilustración 4.- Mecanismo de interacción y patogénesis del SARS-CoV-2. Fuente: Medwave

En consecuencia, afiliadas a la respuesta inmune del huésped, las fases de la COVID-19 pueden dividirse en tres: 1) asintomática con o sin CV detectable. 2) Sintomática no grave

con CV detectable. 3) Sintomática respiratoria grave con CV alta. Mayormente, los individuos menores de 60 años y sin comorbilidades relevantes pueden presentar un cuadro de la enfermedad que va de leve a moderado, aquellos que presenten comorbilidades significativas o inmunosupresión pueden desarrollar un cuadro de moderado a severo, parecido a la neumonía (4). En general, las manifestaciones clínicas o sintomatología de los pacientes afectados por COVID-19 incluyen: fiebre, fatiga, tos seca, expectoración, mialgia o artralgia, cefalea, disnea, ageusia, anosmia o hiposmia; en casos más graves neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque séptico (4).

Además, lo anterior guarda estrecha relación con marcadores predictores de riesgo, lo cual configura, al menos para efectos fisiopatológicos, la predisposición de presentar una enfermedad severa. Uno de estos es la generación de autoanticuerpos contra la proteína IFN-1, los cuales aumentan conforme a la senescencia de los individuos, esto podría estar implicado en el riesgo especialmente en pacientes mayores o con comorbilidades significativas, causando una dificultad inmune adaptativa de tipo IFN-1 y estado proinflamatorio basal con presencia de Interleuquina-1 e Interleuquina-6. Mismos que podría facilitar una replicación viral descontrolada. (9). Por otra parte, la posibilidad de neumonía y posible desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda estarían afiliados estrechamente con los marcadores IL, dado que generarían una respuesta inmune, así como una reparación tisular anómalas, con posibilidades de fibrosis (9).

Por otra parte, si bien la transmisión y diseminación de la COVID-19 durante los dos años de pandemia ha mantenido efectos constantes sobre las manifestaciones sintomáticas en los pacientes, e incluso, se ha constatado una disminución significativa en la incidencia de mortalidad, se ha señalado la manifestación de múltiples mutaciones y variantes, lo primero se afilia a un cambio en la secuencia de los nucleótidos del virus y, conforme a esto, lo segundo responde a la cantidad de mutaciones que permiten escapar de la inmunidad natural o adaptativa, aumentar la severidad o la transmisibilidad del virus y afectar la efectividad de las pruebas diagnósticas (9).

Sólo a mediados de 2021, algunos estudios referían la presencia de al menos 1350 linajes identificados y por lo menos nueve variantes con relevancia epidemiológica demostrada (9), para 2022 (última revisión durante el mes de marzo) la Organización

Mundial de la Salud catalogaba 5 variantes preocupantes (Variants of Concern - VOC) y 2 variantes de interés (Variants of Interest -VOI).

Tabla 1.- VOC de la COVID- 19 actualmente designadas.

Designación de variantes según la OMS	Origen (primeras muestras documentadas)	Fenotipo observado
Alpha	Reino Unido – sept. 2020	30-90% mayor transmisibilidad 1.64 mayor mortalidad
Beta	Sudáfrica – may. 2020	Mayor transmisibilidad y escape del sistema inmune
Gamma	Brasil – nov. 2020	1.4-2.2 mayor transmisibilidad. 25-61 % de capacidad aumentada para evadir inmunidad previa por infección de otra variante.
Delta	India – oct. 2020	Mayor transmisibilidad, severidad y escape de la inmunidad natural o inducida que las variantes previas.
Ómicron	Varios países – nov. 2021	Incluye todos los fenotipos anteriores.

Fuente: Elaboración propia, 2022. Datos extraídos de OMS.

Tabla 2.- VOI de la COVID-19 actualmente designadas.

Designación de variantes según la OMS	Origen (primeras muestras documentadas)	Fenotipo observado
Lambda	Perú – dic. 2020	Mayor escape del sistema inmune.
Mu	Colombia – ene. 2021	Mayor escape del sistema inmune.

Fuente: Elaboración propia, 2022. Datos obtenidos de OMS.

2.3 Nutrición e inmunidad

Previo a la manifestación de la pandemia, ya se afiliaba a la cantidad de nutrientes, incluidas las vitaminas C y D y el zinc, como elementos que intervenían en la función inmunitaria y en la reducción del riesgo de enfermedades respiratorias, instancias como la

EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) señalaban que algunas vitaminas o minerales (cobre, folato, hierro, selenio, zinc o vitaminas A, B6, B12, C y D,) participan en el correcto funcionamiento del sistema inmunitario, protegiéndonos de bacterias, virus y otros patógenos(13), sin embargo, detallaban que un aporte extra, complementario a la dieta (suplementación), no suponía una mejoría inmunitaria y que mucho menos, podría extrapolarse sin tamizaje nutricional, que el grueso de la población subyacía con deficiencias nutricionales (13).

Con ello, a inicios de la pandemia, la mayor parte de las publicaciones científicas asociaban hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular o enfermedad pulmonar obstructiva crónica como elementos afiliados a la mala evolución de los pacientes, mientras que factores como obesidad y desnutrición rara vez eran referidos como fuentes principales (15). Más tarde, estas dos entidades clínicas resultaron ser factores determinantes para considerar en la evolución de los pacientes y se propició el abordaje temprano de sus requerimientos nutricionales en los entornos hospitalarios. Sin embargo, esto favoreció también, a causa mayormente de los medios, un consumo desmedido y desinformado de suplementos en la población en general, a fin de suplir supuestas deficiencias o bien, prevenir e incluso inmunizar ante la afección emergente (15).

Por ello, las propiedades biológicas de algunos nutrientes y micronutrientes, pronto se encontraron en medio de un consenso crítico, por un lado, el debate científico y por otro, la recomendación desinformada. Ante ello, la respuesta de los medios formales generó aún mayor incertidumbre, pues se estipuló que sus beneficios no eran afiliables mediante ensayos clínicos y que su importancia radicaba más bien en su potencial como adyuvantes o soportes del manejo usual. No obstante, algunas propuestas suplementarias basadas en la contraposición entre posible beneficio e inocuidad sugirieron a profesionales de la salud posibilidades de intervención. Por ejemplo, la NIH, mediante la *Office of Dietary Supplements*, consideró suplementos dietéticos a fin de evaluar sus posibles efectos benéficos (incidencia en la inmunidad y la inflamación) ante la COVID-19. En este caso, para fines de la presente, se descartaron los suplementos de hierbas y se consideraron solo nutrientes biológicos-minerales a fin de “validar” las proporciones y los

efectos estimados en la profilaxis.

Tabla 3.- Posibles afiliaciones causales entre suplementos y la COVID-19

Suplemento	Tipo	Posible beneficio	Inocuidad
Magnesio	Mineral	Niveles bajos de magnesio se relacionan con hipertensión, enfermedad cardíaca, diabetes tipo 2, la suplementación ayudaría a atender afecciones adyacentes al COVID-19. No existe certeza si sirve para combatir la COVID-19.	El magnesio obtenido de alimentos es inocuo en cualquier cantidad. Obtenido de suplementos, en exceso puede provocar problemas estomacales, o en caso graves, arritmia y problemas cardíacos.
Melatonina	Hormona	Posible reducción del contagio, aún por determinar. Sin certeza frente al alivio de síntomas de COVID-19.	Inocuo en proporciones de 10mg/día. Proporciones mayores estarían ligadas a afección en la salud reproductiva. Interacción adversa con anticoagulantes, anticonvulsivos e inmunodepresores.
Omega-3	Ácido graso	Posible reducción del contagio. Aún por determinar mejoría en supervivencia, mejoría de función pulmonar y renal.	Inocuo en dosis de 5mg/día. Mayores dosis devienen en afecciones menores: halitosis, problemas estomacales. Interacción adversa con anticoagulantes, e inmunodepresores.
Probióticos	Organismos vivos	Posible reducción del contagio. Aún por determinar importancia como adyuvante en el control de la sintomatología.	Inocuos. Disminuye su efectividad si se suministra con antibióticos o antifúngicos.
Quercetina	Flavonoide	Por confirmar, reducción de la gravedad y mejoría en tiempos de recuperación.	Inocuo. Posible interacción adversa con inmunodepresores y

			antihistamínicos.
Selenio	Mineral	Por confirmar, posible reducción en la severidad de la patología.	Inocuo en dosis de 400 mcg. Concentraciones mayores provocan síntomas estomacales. Posible interacción adversa con tratamientos para el cáncer (cisplatino).
Vitamina C	Micronutriente	Por comprobar, reducción del contagio y función adyuvante en el manejo de la sintomatología.	Inocuo hasta 2000mg/día. Mayores concentraciones manifiestan síntomas estomacales. Contraindicación en pacientes con hemocromatosis. Interacción adversa con tratamientos para el cáncer (quimio y radioterapia).
Vitamina D	Micronutriente	Posicionamiento encontrado, frente a la disminución del contagio y la severidad de la patología. Sin variación en la sintomatología, pero posible disminución en el tiempo de recuperación de algunos marcadores.	Inocuo hasta 4000 UI/día. Concentraciones mayores presentan síntomas leves, náuseas, debilidad muscular, y graves, cálculos renales, insuficiencia renal crónica. Contraindicado en hipercalcemia, afecciones renales. Interacción adversa en diuréticos y esteroides.
Vitamina E	Micronutriente	Imposibilidad de afiliar reducción del riesgo de contagio. Posible mejoría en la recuperación si se administra con otros grupos vitamínicos.	Inocuo al ser obtenido de alimentos. En suplementación inocuo hasta los 1000mg/día. Posible interacción adversa con anticoagulantes u

			tratamientos para el cáncer (quimio-radioterapia).
Zinc	Mineral	Posible reducción en el riesgo de contagio y la severidad de la patología. Posible mejoría si se administra en conjunto con grupos vitamínicos.	Inocuo hasta 40mg/día. Concentraciones mayores presentan sintomatología leve, náusea, vómito, y grave, bajas concentraciones de cobre en la sangre. Interacción adversa con antibióticos y diuréticos.

Fuente: Elaboración propia, 2022. Datos obtenidos de la NIH.

Pese a sus menciones, la propia instancia aclara que las dosis, medidas y posibles intervenciones no significan un “apoyo” y mucho menos, una recomendación clínica. Pero si advierten, que su implementación podría llevarse a través de un apropiado manejo por parte de un dietista-nutricionista a fin de acreditar la viabilidad del tratamiento, aunque éste, en todo momento, debería estar relacionado con el manejo de una deficiencia presente y comprobada, y no debería ser remitido como una terapia propia de la COVID-19 (12).

Ahora bien, como se menciona anteriormente, existen acciones biológicas de estos nutrientes que podrían ejercer efectos sobre el sistema inmunitario, en relación con el SARS-CoV-2, uno de los más discutidos y también de los que presentan una mayor contraposición, son los generados por la vitamina D, de estos se han resaltado específicamente su potencial para reducir el impacto del coronavirus al aumentar la inmunidad antiviral y al mitigar la tormenta de citoquinas (13). Otra de las principales razones para considerar la suplementación con vitamina D, partiría de la percepción de los efectos resultantes del confinamiento prolongado y la reducción de la movilidad en menor o mayor escala, estos derivarían en la disminución de las actividades en exterior (menor exposición al sol), y el sedentarismo (debilitamiento del tejido musculoesquelético).

2.4 Vitamina D: respuesta inmune y COVID-19

De manera formal, algunos medios remiten que la vitamina D tiene un amplio espectro de acciones inmunomoduladoras, antiinflamatorias, antifibróticas y antioxidantes (20) y actúa a diferentes niveles para disminuir el riesgo de infecciones virales y microbianas. Principalmente interacciona como:

- Barrera física: Debido a que los virus alteran la integridad de las uniones celulares, incrementando el riesgo de procesos infecciosos; la vitamina D ayuda a mantener las uniones celulares «estrechas».
- Inmunidad innata: Incrementa los efectos antimicrobianos de monocitos y macrófagos, aumentando su capacidad de fagocitosis, quimiotaxis y la síntesis de péptidos antimicrobianos (como la catelicidina humana).
- Inmunidad adaptativa: Inhibe la expresión de citoquinas TH1 (proinflamatorias) y promueve la expresión de citoquinas TH2 (antiinflamatorias) (21).

En ese sentido, se ha afiliado su importancia en el tratamiento de algunas infecciones respiratorias agudas (resfriado común, influenza estacional, influenza A, neumonía, EPOC, asma, otitis), estudios como el de Jolliffe, D., et al., confirman una disminución del riesgo y una mejoría en el pronóstico de pacientes con afecciones adyacentes, sin embargo, añaden que dicha mejoría es “modesta” pero afiliable causalmente, no obstante la posibilidad de establecer un beneficio preventivo resulta difícil de confirmar (22). Al respecto, análisis como el de Bauer, S., et al., refuerzan esta última posibilidad, pero consideran que el efecto preventivo resulto ser de mayor importancia siempre que los pacientes presentaran hipovitaminosis basal (23).

Por otra parte, existe evidencia pragmática en el manejo *in vitro* de colonias de *Mycobacterium Tuberculosis*, pues éstas disminuyen su crecimiento frente a la presencia de calcitriol (21). Asimismo, algunas hipótesis apuntan que en los periodos invernales (con menor insolación) las afecciones respiratorias tienden a agravarse, pudiendo ser mortales a causa de neumonías, esto estaría estrechamente relacionado con niveles bajos de vitamina D, siendo que la radiación UVB es la principal fuente para su generación (20).

Con ello, la posibilidad de relacionar su acción moduladora y preventiva en infecciones virales y microbianas resulta uno de los elementos de mayor importancia para contemplar la vitamina D como un posible tratamiento frente al manejo emergente de la

COVID-19. Algunas hipótesis promisorias que sustentan esta posibilidad se enlistan a continuación:

- Kaya, M., et al., promueven que un nivel bajo de vitamina D estaría afiliado con un incremento en el riesgo de infección por COVID-19, por tanto, señalan que los protocolos de prevención y tratamiento deberían incluir la suplementación en coordinación con el lavado de manos, el uso de mascarillas y el distanciamiento social, entendiendo esto como un adyuvante; más nunca como un reemplazo frente a las medidas hegemónicas (24).
- Pereira, M., et al., mencionan que la vitamina D está relacionada con el control de la progresión de la COVID-19 y con la evolución de la mortalidad de la infección, sin embargo, apuntan que estos parámetros guardan estrecha relación con la preexistencia de comorbilidades, la edad de los pacientes. Por tanto, la suplementación favorecería la homeostasis de estos y brindaría una mayor posibilidad de “combatir la infección” (25).
- La Sociedad Europea de Salud Enteral y Parenteral (ESPEN) considera que con el fin de que los pacientes consigan el máximo beneficio del estado nutricional para el sistema de defensa inmunitaria ante la infección por COVID-19, es necesario suministrar complementos con nutrimentos a quienes presenten deficiencia demostrada o por lo menos alto riesgo, esto podría beneficiar la evolución clínica de la enfermedad (26).

Conforme a esta evidencia, se ha extrapolado que el manejo clínico debería en primer punto, confirmar la hipovitaminosis y, ante ello, establecer un esquema terapéutico en dos etapas: una primera con una alta dosis de carga (de 200, 000 a 300, 000 UI) y una segunda menor como dosis de mantenimiento (10, 000 UI), suministradas de manera diaria por un tiempo entre 4-6 meses (27). Esto conllevaría una reducción en el riesgo y la gravedad de la COVID-19 y estaría exento de riesgos siempre que se respeten los parámetros nutricionales sugeridos.

Por tanto, previo al desarrollo propio del análisis de los elementos de la revisión sistemática y con mira a validar las funciones fisiológicas de la vitamina D en los procesos de ensayo frente a COVID-19, se enlistan de manera esquemática las propiedades y

posibles interacciones resultantes de la terapia de suplementación, se incluyen beneficios afiliados a funciones óseas y extraóseas, puesto que la profilaxis para la infección por SARS CoV- 2 considera una atención global de los indicadores de los pacientes:

Tabla 4.- Fisiología de la vitamina D y principales funciones ante la COVID-19

Función	Fisiología	Posibles efectos ante COVID-19	Posibles factores en los que influye
Inmunomoduladora	Aumento de enzimas lisosomales	-Destrucción del virus. -Intervención en sus mecanismos de replicación.	Prevención Severidad
Antiinflamatoria	Liberación de óxido nítrico	-Prevenir la disfunción endotelial generada por el SARS-CoV-2. -Tratar la coagulación y la trombosis en pacientes COVID.	Riesgo Severidad
Inmunomoduladora	Estimulación de los receptores tipo Toll	-Reconocimiento de los agentes patógenos y mejor respuesta inmunológica por parte de los pacientes. -Mejor respuesta ante posible reinfección.	Prevención Severidad
Inmunomoduladora	Estimulación de beta defensina	-Intervenir en los procesos de replicación del virus.	Prevención Severidad
Inmunomoduladora	Estimulación de catelicidina	-Mejorar la respuesta inmune de los pacientes. -Regular la respuesta inmune aumentada a través de la expresión de alarminas.	Severidad Riesgo
Inmunomoduladora	Inhibir la proliferación desmedida de	-Mejoría en la inmunidad humoral de los pacientes. -Regulación de la inmunidad	Severidad Riesgo

	linfocitos T	adaptativa de estos.	
Antiinflamatoria	Regulación de la transcripción de NF-kB	-Inhibe efectos coagulantes. -Regula la respuesta inflamatoria generada por la citoquinas.	Riesgo Severidad
Ósea	Óptima densidad mineral ósea	-Disminución de fracturas costales o compresiones vertebrales en los pacientes. -Reducción de raquitismo y osteomalacia.	Riesgo
Muscular	Regulación de la proliferación de mioblastos	-Mejoría de síndromes geriátricos como sarcopenia. -Mejoría en terapia respiratoria, fortaleciendo músculos respiratorios.	Riesgo Severidad
Cardiorrespiratoria	Aumento de VO2	-Mejoría en terapia respiratoria. -Disminución de requerimiento de soporte respiratorio.	Riesgo Severidad

Fuente: Elaboración propia, 2022. Datos obtenidos (28) (15) (22).

Notas: La viabilidad de los efectos guarda estrecha relación con la presencia de niveles óptimos de sérum. No obstante, existe un consenso dispar en cuanto a una sola proporción particular para dicha medida, para fines de la presente se establece como óptima una proporción >30 ng/ml.

Algunos de los resultados se expresan con mayor afiliación cuando se suministran suplementos complementarios a pacientes que presenten insuficiencia o deficiencia vitamínica.

3. HIPÓTESIS

3.1 Hipótesis general

Existe posibilidad de establecer afiliación positiva o relevancia clínica entre el tratamiento terapéutico con vitamina D (ergocalciferol, colecalciferol) y el mejoramiento en la evolución de los pacientes que cursan un cuadro infeccioso por COVID-19.

3.2 Hipótesis específicas

- Existe posibilidad de extrapolar, a partir de los ensayos clínicos revisados, las proporciones de la terapia (intervención).
- Existe posibilidad de fijar afinidad/rechazo terapéutico a partir de subgrupos particulares.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Describir el efecto terapéutico de la suplementación con vitamina D en pacientes que cursan una infección por COVID-19.

4.2 Objetivos específicos

- Realizar una revisión crítica de la literatura y de los metadatos obtenidos en la plataforma PubMed mediante un análisis de la calidad, fiabilidad y validez de las fuentes seleccionadas.

5. METODOLOGÍA

5.1 Enfoque metodológico

El presente estudio, desarrollado como artículo de revisión, se basa en los principios metodológicos de la revisión sistemática, mismos que permiten recabar información de manera objetiva y sistemática de evidencias obtenidas de estudios primarios (empíricos) sobre un mismo problema (14) a fin de proporcionar una síntesis del estado del conocimiento en un área en particular e identificar posibilidades futuras de investigación

(14). Para lograr esto y, aún más importante, para garantizar la certidumbre del estudio, éste se realiza con total apego a los lineamientos establecidos en la declaración PRISMA, particularmente la guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas PRISMA 2020¹, en ese sentido los resultados responden a tres ejes esenciales: a) el porqué de la elaboración de la revisión b) qué criterios se implementaron para la identificación y selección de los estudios c) cuáles son los resultados surgidos de la selección y el metaanálisis.

En primer punto, y de manera general, el diseño de la investigación se sustenta en el propósito de realizar una revisión de documentos actualizados desde un abordaje cualitativo, con el objetivo de exponer la evidencia científica actualizada sobre las bases clínicas/terapéuticas de la suplementación con vitamina D (ergocalciferol, colecalciferol) en pacientes que cursan una infección por SARS-CoV-2, abordando las posibilidades de afiliación/vinculación causal en el cuadro evolutivo de la infección y los criterios ensayísticos (cohortes, dosis). Para ello, se realizó una búsqueda que reflejó 14 resultados, mismos que fueron extraídos de la base de datos PubMed dentro del periodo enero-febrero del año 2022.

Con base en lo establecido por PRISMA, se determina un procedimiento para la recolección y procesamiento de la evidencia científica relacionada con el problema planteado, compuesto por los siguientes incisos:

1. Formulación del problema de investigación, hipótesis y objetivos para delimitar los criterios de selección de los elementos alojados en la plataforma PubMed.
2. Delimitación de los criterios de búsqueda: Se definen índices (conceptos), sin marcadores booleanos, y sus respectivos sinónimos, asimismo se remiten sus traducciones al inglés en correlación con los resultados arrojados por DeCS²; obteniendo las siguientes palabras claves/*keywords*:
 - En español: «vitamina D COVID19», «D2(ergocalciferol) COVID19»,

¹ Para consultar los elementos referidos por la declaración PRISMA 2020 se puede consultar, en español: [Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas - ScienceDirect](#) En inglés: [The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews | The BMJ](#).

² Para consulta: [DeCS Server - Main Menu \(bvsalud.org\)](#)

«D3(colecalciferol) COVID19», «calciferol COVID19».

- En inglés: «vitamin D COVID19», «D2(ergocalciferol) COVID19», «D3(cholecalciferol) COVID19», «calciferol COVID19».
3. Se fijan los criterios para el cribado y la selección a fin de demarcar puntualmente los límites de búsqueda, estos corresponden a:
 - Ser artículos pertenecientes al área de la salud.
 - Artículos científicos disponibles con texto completo, publicados entre 2020 y 2022, tanto en idioma español como en inglés.
 - Ensayos clínicos relacionados con la suplementación con vitamina D en pacientes que cursan un cuadro infeccioso por SARS-CoV-2.
 - Ensayos clínicos que refieran seguimiento e intervención (población, dosis, resultados).
 - Artículos que correspondan a la metodología de ensayo clínico, ensayo aleatorizado, ensayo piloto, estudio cuasiexperimental.
 - Artículos referenciados que cumplan con los criterios metodológicos para revisión sistemática.
 4. Los medios contemplados para la búsqueda se apegan a un criterio internacional, de libre acceso en la web, con vigencia durante el intervalo temporal de búsqueda y selección. Se considera:
 - Motor de búsqueda, base de datos médica, base de datos bibliográfica, base de datos de libre acceso en idioma inglés: PubMed
 5. Para la automatización del proceso sistemático de registro y concentración de resultados se emplearon tablas calculares desarrolladas a partir del *software* Microsoft Excel (última versión con licencia Windows, MacOS).
 6. Para la compilación de artículos se desarrolla un proceso de selección por fases (14) (ver imagen 5). Concerniente a la siguiente sistematización:
 - I.- Preselección: Se contabilizan los artículos científicos.
 - II.- Primer filtraje de selección: Se hace lectura de título, resumen y año de publicación.

- III.- Segundo filtraje de selección: Se constata el cumplimiento de criterios de inclusión, así como la afinidad con el planteamiento y las hipótesis desarrollados a partir de la lectura de resumen, introducción y conclusiones.
- IV.-Tercer filtraje de selección: Se hace lectura completa de los artículos para definir las posibilidades de análisis y síntesis en la revisión sistemática.
- V.-Selección: Se excluyen los documentos que no cumplen con los criterios establecidos en la pregunta de investigación.
- VI.- Concentración: De cada artículo se extraen y tabulan autores, año de publicación, título, características, principales resultados y conclusiones.
- VII.-Análisis: Se realiza una síntesis de los resultados encontrados, para ello se combinan y resumen los hallazgos identificados en cada ensayo y se vinculan a partir de la coherencia y afinidad entre sí.

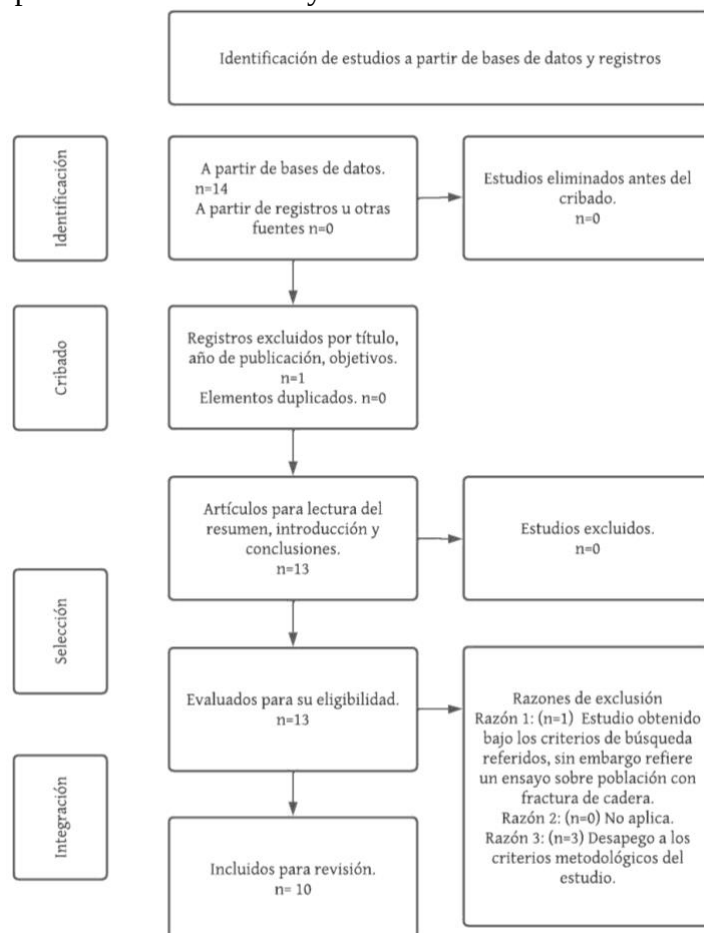


Ilustración 5.- Diagrama de flujo del proceso de selección. Fuente: Elaboración propia, 2022.

6. RESULTADOS

Tras la revisión, se consideraron 10 estudios que refieren evidencia científica actualizada con relación a los efectos y el impacto de la administración de vitamina D y derivados como parte del tratamiento en el cuadro clínico de infección por SARS- CoV-2. El conjunto de elementos cribados y clasificados corresponde a:

Tabla 5.- Estudios incluidos sobre la suplementación con vitamina D en pacientes que cursan un cuadro infeccioso por COVID 19.

Estudios incluidos			
#	Autores	Año	Título
1	Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al.	2021	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.
2	Lakkireddy M, Gadiga SG, Malathi RD, et al.	2021	Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease.
3	Sabico S, Enani MA, Sheshah E, et al.	2021	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.
4	Rastogi A, Bhansali A, Khare N, et al.	2022	Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomized, placebo-controlled, study (SHADE study)
5	Caballero-García A, Pérez-Valdecantos D, Guallar P, et al.	2021	Effect of Vitamin D Supplementation on Muscle Status in Old Patients Recovering from COVID-19 Infection.
6	Maghbooli Z, Sahraian MA, Jamalimoghadamsiahkali S, et al.	2021	Treatment With 25-Hydroxyvitamin D3 (Calcifediol) Is Associated with a Reduction in the Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Marker of Disease Severity in Hospitalized Patients With COVID-19: A Pilot Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Clinical Trial.
7	Annweiler C, Beaudenon M, Simon R, et al.	2021	Vitamin D supplementation prior to or during COVID-19 associated with better 3-month survival in geriatric patients: Extension phase of the GERIA-COVID

			study.
8	Murai IH, Fernandes AL, Antonangelo L, Gualano B, Pereira RMR	2021	Effect of a Single High-Dose Vitamin D3 on the Length of Hospital Stay of Severely 25-Hydroxyvitamin D-Deficient Patients with COVID-19.
9	Elamir YM, Amir H, Lim S, et al.	2021	A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized COVID-19 patients.
10	Wang R, DeGruttola V, Lei Q, et al.	2021	The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design.

Fuente: Elaboración propia, 2022.

Con el objetivo de fortalecer la evaluación de los resultados arrojados por cada uno de los ensayos e investigaciones, estos se sometieron a la escala MINCIR (ver anexo 1) con el fin de evaluar bajo un criterio cuantitativo la calidad metodológica de los mismos, este proceso responde también a los elementos formales de la investigación, referidos como parte de los objetivos particulares de la misma, en el aspecto de “evaluar calidad, confiabilidad y validez de los estudios seleccionados” (ver objetivos). En ese sentido, los datos resultantes a partir de dicha escala son referidos como:

Tabla 6.- Resultados escala MINCIR de los estudios seleccionados

Autor/año	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3				Puntaje final
			Ítem 1	Ítem 2	Ítem 3	Ítem 4	
Murai IH, et al. 2021	12	12	3	3	3	3	36
Lakkireddy M, et al. 2021	9	10	3	3	3	3	31
Sabico S, et al. 2021	9	6	3	3	3	3	27
Rastogi A, et al. 2022	9	4	3	3	3	3	25
Caballero-García A, et al. 2021	9	4	3	3	3	3	25
Maghbooli Z, et al.	12	8	3	3	3	3	32

2021							
Annweiler C, et al. 2021	9	6	3	2	2	3	25
Murai IH, et al. 2021	12	2	3	3	3	3	26
Elamir YM, et al. 2021	9	4	3	3	3	3	25
Wang R, et al. 2021	9	6	3	2	2	2	24

Fuente: Elaboración propia, 2022.

En consecuencia, se pueden establecer escalas cuantitativas particulares para la muestra evaluada, es decir, los ejes generales revelan que se cumple con la suficiencia metodológica en cada uno de los elementos seleccionados, al todos coincidir con un criterio mayor a 18 (50%) con respecto del total del puntaje (36=100%), sin embargo, de forma particular se pueden rubricar como:

Tabla 7.- Índices particulares de suficiencia metodológica de los estudios seleccionados.

Cantidad de estudios	Puntuación numérica	Valoración cuantitativa ³	Valoración cualitativa ⁴
1	36	100%	Excelente*
1	32	88.8%	
1	31	86.1%	
1	27	75%	Regular
1	26	72.2%	
4	25	69.4%	Suficiente
1	24	66.6%	

Fuente: Elaboración propia, 2022.

Por consiguiente, una vez contemplados los valores preliminares para el análisis formal, se refieren los resultados ofrecidos por cada uno de los estudios, esto, con la finalidad de extrapolar líneas particulares que permitan confrontarlos dentro del apartado de discusión de la presente:

Tabla 8.- Resultados de los estudios seleccionados

³ Criterios establecidos de forma objetiva a partir de la rúbrica general de la escala MINCIR.

⁴ Criterios designados de forma subjetiva a partir de la revisión por parte del investigador.

Autor/ año	Población	Dosis	Tiempo	Resultados principales	Bibliografía
Murai IH, et al. 2020	237 pacientes de moderado a graves	Única de 200 000 UI de vitamina D3	Junio 2- Agosto 28	1.- La suplementación con vitamina D3 aumentó las concentraciones séricas de 25OHD en 24.1 ng/ml ($p<0.001$). 2.- En pacientes con parámetros normales de vitamina D redujo la mortalidad hospitalaria en un 2.5% ($p=0.43$). 3.- En pacientes con hipovitaminosis redujo la mortalidad hospitalaria en un 5.3% ($p=0.21$) 4.- En pacientes con hipovitaminosis redujo la admisión a UCI en un 3.8% ($p=0.59$).	Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, 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. <i>JAMA</i> . 2021;325(11):1053-1060. doi:10.1001/jama.2020.26848
Lakkiredd y M, et al. 2021	130 pacientes de leve a moderado	Diaria 6000 UI	8-10 días	1.- La suplementación aumentó los niveles de vitamina D en 63 ng/ml ($p<0.0001$) 2.- La suplementación redujo significativamente los marcadores inflamatorios 3.- se redujeron los niveles de proteína C-reactiva en 65 mg/l ($p<0.0001$) 4.- se redujeron los niveles de lactato deshidrogenasa en 105 U/l ($p<0.0001$) 5.-Se redujeron los niveles de interleuquina-6 en 12 pg/ml ($p<0.0001$)	Lakkireddy M, Gadiga SG, Malathi RD, et al. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease [published correction appears in Sci Rep. 2021 Aug 30;11(1):17652]. <i>Sci Rep</i> . 2021;11(1):10641. Published 2021 May 20. doi:10.1038/s41598-021-90189-4

				6.- Se redujeron los niveles de ferritina en 97 ng/ml. (p=0.0004) 7.- Se redujo el relación neutrófilos-linfocitos en 3 (p=0.0006)	
Sabico S, et al. 2021	69 pacientes de leve a moderado	Diaria con: a) 5000 IU vs. b) 1000 IU	2 semanas	1.- La suplementación (a) redujo la persistencia de ageusia en 5.5 días (p=0.035) 2.- redujo significativamente la tos en 2.9 días (p=0.007) 3.- Las concentraciones séricas de 25OHD aumentaron en (a) 9.1 nmol/l (p=0.001) 4.- Se redujeron los niveles de Dímero-D en (b) 1.5 µg/mL (p=0.02) 5.- En ambos grupos disminuyeron los niveles de proteína IL-6 a= 8.1 pg/ml b=4.7 pg/ml (p=0.01) 6.- En ambos grupos el conteo de glóbulos blancos aumentó a= 2.6 b=0.9 (p=0.001)	Sabico S, Enani MA, Sheshah E, 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. <i>Nutrients</i>. 2021;13(7):2170. Published 2021 Jun 24. doi:10.3390/nu13072170
Rastogi A, et al. 2022	40 pacientes sintomatología leve o asintomáticos	Diaria 60,000 UI	7 días	1.- La suplementación aumentó las concentraciones séricas de 25OHD en 42.4 ng/ml (p<0.001) 2.- Los niveles de fibrinógenos disminuyeron 0.9 ng/ml (0.001) 3.- Los niveles de Dímero-D disminuyeron 80.0 g/L (p=0.241) 4.- Los niveles de proteína C-reactiva disminuyeron 0.03 ng/ml (0.507)	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). <i>Postgrad Med J</i>. 2022;98(1156):87-90. doi:10.1136/postgradmedj-2020-139065

Caballero-García A, et al. 2021	30 pacientes geriátricos en recuperación	Diaria 2,000 UI	6 semanas	1.- La suplementación aumentó las concentraciones séricas de 25OHD en 11.92 ng/ml ($p<0.05$) 2.- Los niveles de calcio aumentaron 0.7 mg/dl ($p<0.05$) 3.- Los niveles de fósforo aumentaron 0.4 mg/dl ($p<0.05$) 4.- los niveles de creatino cinasa se redujeron 31.4 U/l ($p<0.05$) 5.- el conteo de linfocitos disminuyó en un 2.3% ($p<0.05$)	Caballero-García A, Pérez-Valdecantos D, Guallar P, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Muscle Status in Old Patients Recovering from COVID-19 Infection. <i>Medicina (Kaunas)</i>. 2021;57(10):1079. Published 2021 Oct 9. doi:10.3390/medicina57101079
Maghbooli Z, et al. 2021	106 pacientes >18 años, sintomatología relacionada con infección aguda del tracto respiratorio	Diaria 3,000-6,000 UI	2 meses	1.- La suplementación aumentó los niveles de vitamina D en 40.2 ng/ml ($p<0.0001$) 2.-hubo un aumento en el conteo de glóbulos blancos ($p=0.02$) 3.- La suplementación benefició el aumento porcentual de los linfocitos. ($p=0.02$) 4.- El conteo de neutrófilos disminuyó. ($P=0.02$) 5.- La relación neutrófilos-linfocitos disminuyó. ($P=0.02$)	Maghbooli Z, Sahraian MA, Jamalimoghadamsiahkhal i S, et al. Treatment With 25-Hydroxyvitamin D3 (Calcifediol) Is Associated with a Reduction in the Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Marker of Disease Severity in Hospitalized Patients With COVID-19: A Pilot Multicenter, Randomized, Placebo-

					Controlled, Double-Blinded Clinical Trial. <i>Endocr Pract.</i> 2021;27(12):1242-1251. doi:10.1016/j.eprac.2021.09.016
Annweiler C, et al. 2021	67 pacientes geriátricos	a) mensual b)bimestral-trim c)diaria con 50,000 UI- 80,000/100,000/200, 000 UI- 800 UI	3 meses	1.- La suplementación aumentó la concentración sérica de 25OHD (p=0.049) 2.- La mortalidad a tres meses se redujo en un 22.5% (p=0.030) 3.- El aumento en la supervivencia de los pacientes fue consistente con el registro de mayores niveles de concentración sérica. 4.- La tasa de supervivencia en el grupo de intervención fue incluso más extensa al tiempo planteado del ensayo. (log rank p=0.0008)	Annweiler C, Beaudenon M, Simon R, et al. Vitamin D supplementation prior to or during COVID-19 associated with better 3-month survival in geriatric patients: Extension phase of the GERIA-COVID study. <i>J Steroid Biochem Mol Biol.</i> 2021;213:105958. doi:10.1016/j.jsbmb.2021.105958
Murai IH, et al. 2021	32 pacientes con deficiencia de vitamina D	Única de 200 000 UI de vitamina D3	Junio 1- Octubre 7	1.- La suplementación aumentó los niveles séricos de 25OHD en 23.9 ng/ml (p<0.01) 2.- El ingreso a UCI se redujo en un 12.5% (p=0.65) 3.- El requerimiento de VM se redujo en un 6.3% (p>0.99) 4.- La mortalidad hospitalaria se redujo un 6.3% (p>0.99)	Murai IH, Fernandes AL, Antonangelo L, Gualano B, Pereira RMR. Effect of a Single High-Dose Vitamin D3 on the Length of Hospital Stay of Severely 25-Hydroxyvitamin D-Deficient Patients with

					COVID-19. <i>Clinics (Sao Paulo)</i> . 2021;76:e3549. Published 2021 Nov 26. doi:10.6061/clinics/2021/e3549
Elamir YM, et al. 2021	50 pacientes >18 años	Diaria 0.5 µg	14 días	1.- La suplementación mejoró los niveles de saturación de O₂ en 91.04 SaO₂/FiO₂. (p=0.0305) 2.-Se redujo el promedio de duración de estancia hospitalaria en 3.9 días (p=0.14) 3.- Se redujo el ingreso a UCI en un 12% (p=0.33) 4.- Se redujo la mortalidad hospitalaria en un 12% (p=0.23)	Elamir YM, Amir H, Lim S, et al. A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized COVID-19 patients. <i>Bone</i> . 2022;154:116175. doi:10.1016/j.bone.2021.116175
Wang R, et al. 2021	Población=2700: 1500 recién diagnosticados ≥30 años ≥1-2 comorbilidades; 1200 contacto estrecho ≥18 años	3200 UI D3(1 cápsula) con una dosis de carga de 9600 UI/día para día 1 y día 2(3 píldoras), posterior a eso 1 píldora diariamente durante 4 semanas.	4 semanas	1.- Se redujo el ingreso a UCI en un 20% (p<0.05) 2.- Se redujo la mortalidad en un 14.4% (p<0.05) 3.- Se redujo la incidencia de seroconversión por contacto en casa en 40 % (p<0.05) 4.- Se comprobó la relación costo-beneficio de la terapia con vitamina D (p=0.05)	Wang R, DeGruttola V, Lei Q, et al. The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. <i>Contemp Clin Trials</i> . 2021;100:106176. doi:10.1016/j.cct.2020.106176

Fuente: Elaboración propia, 2022.

La mayor parte de los estudios coincide en la afiliación de la intervención con vitamina D y las mejoras en la “calidad de vida” y/o el “bienestar” de los participantes (Castillo, 2021), sin embargo, recomiendan o sugieren aplicarla como terapia adyuvante o terapia de aumento para maximizar los efectos de las terapias primarias. Asimismo, de manera general en los ensayos, se resalta una mejoría en la supervivencia de los pacientes, referida como efectos *post hoc*, medidos al alta o en intervalos de uno a tres meses posteriores a la profilaxis; mientras que, de forma particular, indican las siguientes posibilidades:

En el caso de Murai, et al. (2020) el ensayo confiere a la terapia con vitamina D la posibilidad de reducir el rango promedio de días de estancia hospitalaria para los más de doscientos pacientes intervenidos, con una mejora tentativa al día 7 de hospitalización basada en un rango medio para el grupo de intervención de (4-10 días) frente a (5-13 días) en el grupo de control, justificada por una log rank $p=0.59$, no obstante, la significación estadística así como la relevancia clínica de los resultados no pudieron ser atribuidas ($p=0.62$). Sin embargo, efectos particulares monitoreados durante la estancia hospitalaria de los pacientes refieren aportaciones que benefician la aplicación de la terapia, tal es el caso de la mortalidad *in situ* que se redujo tanto en pacientes con hipovitaminosis basal, como en aquellos que presentaban concentraciones basales normales. Por otra parte, la VM y el ingreso a UCI reflejaron valores positivos de reducción solo en pacientes que presentaban déficit vitamínico al ingreso, estos elementos en conjunto refieren una posibilidad terapéutica para la vitamina D, al menos en pacientes con hipovitaminosis que presentan cuadros infecciosos de moderados a graves, con todo, los elementos resaltados sugieren hipotéticamente la afiliación; dado que no se presentan test PCR o valores bioquímicos para su contraste.

En el de Lakkireddy, et al. (2021), por otra parte, buscan afiliar las posibilidades terapéuticas en un grupo homogéneo con un cuadro infeccioso de leve a moderado, medido por concentraciones de $O_2 >90\%$. Se afiliaron ensayísticamente concentraciones de sérum deficientes, IMC 18-25, así como presencia de afecciones adyacentes

(comorbilidades) y ausencia de suplementación al menos tres meses previos a la intervención. De esta manera, los resultados se asociaron a través de variables bioquímicas, buscando una disminución en marcadores inflamatorios producto de la intervención, contrastados con los resultados del grupo de control. El efecto de la terapia reveló el potencial inmunomodulador de la vitamina D puesto que disminuyó significativamente los niveles de biomarcadores como interleuquina-6, proteína C reactiva, lactato dehidrogenasa y ferritina ($p < 0.01$); cuando las concentraciones séricas de 25OHD aumentaron proporcionalmente ($p < 0.05$). Estos elementos a su vez fueron contrastados con el promedio de estancia hospitalaria que disminuyó 1 día entre grupos, aunque estadísticamente no resultó significativo entre variables ($p = 0.9$), sin embargo, en el apartado de conclusiones resaltan la presencia de biomarcadores inflamatorios en los decesos, confirmando afiliación de la terapia con la reducción de la mortalidad *in situ* y una mayor supervivencia posterior a la intervención.

En consonancia con lo anterior, el estudio de Sabico, et al. (2021) confronta la disminución de los marcadores inflamatorios (Dímero-D, interleuquina-6) con la reducción de la sintomatología característica de la COVID-19 (leve a moderada) y expresa un tamaño de efecto basado en el enfrentamiento de dos grupos de intervención suplementados con 5000 vs. 1000 UI de colecalciferol respectivamente. Las resultantes del ensayo remiten un beneficio mayor a la terapia de 5000 UI, afiliado con el aumento de la concentración de sérum 25OHD y asociado estadísticamente por $p = 0.003$, esto guarda relación con un tiempo de recuperación menor en síntomas como tos y ageusia, disminución valorada entre 3 y 5 días respectivamente, posteriores a la intervención. Se añade, previo a las conclusiones, una disminución de la inmunosupresión característica de la enfermedad constatada por la disminución en la relación neutrófilos-linfocitos, así como un efecto benéfico para marcadores tromboembólicos con la disminución de protrombina, aunada a la de Dímero-D. Además, los investigadores resaltan la importancia de la suplementación a corto plazo con mejoría en terapia respiratoria en pacientes de leve a moderado, y confieren la posibilidad de aplicarla a grupos de intervención con cuadros más severos.

Similar a Lakkiready, Rastogi, et al (2022) apuntaron a la búsqueda de efectos inmunomoduladores positivos por parte de la vitamina D3, partiendo de la disminución de biomarcadores inflamatorios. Se centraron en una muestra con hipovitaminosis basal, contemplando concentraciones <20 ng/ml. Con ello, concertaron la posibilidad de aumentar las concentraciones de sérum 25OHD a fin de conseguir un estado serológico negativo (SARS-CoV-2 no detectable) a tres semanas del inicio de la intervención. Los investigadores lograron una afiliación estadísticamente significativa ($p<0.001$) en niveles séricos tan solo 7 días después del inicio de la terapia, con un 62.5% de participantes (10 de 16) con conteos >50 ng/ml, y un 75% (12 de 16) al día 14. Asimismo, los niveles de fibrinógenos, Dímero-D, procalcitonina y proteína C-reactiva fueron monitoreados de manera periódica, mostrando para los fibrinógenos una disminución significativa ($p=0.007$) entre los días 7 y 14 de la intervención. En consecuencia, el 62.5% del grupo D3 consiguió seronegatividad al tiempo estimado del ensayo; en contraste con un 20.8% en el grupo placebo. De esta manera, resaltan la importancia adyuvante de la vitamina D en aspectos de susceptibilidad y severidad de infecciones virales, sin embargo, consideran, pese a los resultados, dificultad para determinar los niveles particulares de 25OHD causantes de la seronegatividad. Como líneas confirmadas a partir del estudio, concluyen que la terapia reduce un 75% la hipovitaminosis a 14 días de su inicio, demostrando una mejoría en terapia respiratoria, y, que dichos efectos benéficos podrían (por determinar) atribuirse a un 41.7% de posibilidad adicional para generar seronegatividad.

El estudio de Castillo, et al., (2021) coincide con la evaluación de elementos predictores, biomarcadores afiliados a severidad o gravedad de la COVID-19, sin embargo, difiere en los objetivos y resultados esperados al término del ensayo, en éste, la terapia D3 se aborda como auxiliar en la recuperación post patogenia, específicamente en la salud musculoesquelética de población anciana. Se busca contrastar el alza en la concentración sérica de 25OHD con la disminución en la incidencia de atrofia muscular y sarcopenia, para ello se indaga en la asociación diferenciada entre variables de intervención y de control, basada en marcadores sanguíneos. Los elementos resultantes confieren un beneficio a la terapia, partiendo de la normalización en los conteos de

creatino quinasa, decrecimiento medido en -11.9 U/l y asociado estadísticamente por $p < 0.05$. Además, se beneficia la homeostasis mineral por los aumentos en las concentraciones séricas de calcio y fósforo (0.7 y 0.4 mg/dl respectivamente con $p < 0.05$) disminuyendo la posibilidad de catabolismo muscular. Los investigadores concluyen que la elevación de los niveles de sérum 25OHD debe ser considerada como adyuvante en la recuperación del daño muscular derivado de los procesos inflamatorios de la COVID-19, asimismo con una mejoría en la calidad de vida y el bienestar de los pacientes a largo plazo.

En el caso del ensayo de Maghbooli, et al., (2021) los elementos metodológicos de éste así como el carácter multicéntrico de los datos aportados guardan estrecha relación con el diseño propuesto por Murai et al., (2020), sin embargo, la presentación de los resultados bioquímicos (basal vs. Alta hospitalaria) aunada a una mayor precisión en la cohorte ensayada, facultan la posibilidad de asociar y diferenciar el tamaño de efecto de la terapia D3 en variables como concentración de sérum 25OHD frente al tiempo medio de duración hospitalaria, mortalidad *in situ*, requerimiento de VM o cuidados intensivos. Las resultantes refieren una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) en el aumento de las concentraciones séricas de vitamina D (40.2 ng/ml frente a parámetros basales), asimismo constatan que los conteos prevalecen < 30 ng/ml a dos y tres meses post intervención. Esto, confirma una disminución en la relación neutrófilos-linfocitos, afiliada con un menor ingreso a UCI y una disminución en la mortalidad hospitalaria de los pacientes, significativamente asociada por $p = 0.03$. Por otra parte, el potencial inmunomodulador de la terapia se extrapola a partir de un aumento en el conteo de glóbulos blancos y en el mantenimiento de los niveles óptimos de sérum que posibilitan la hidroxilación de 1,25OH 2D, referido como un mejoramiento en la respuesta inmunológica frente a infecciones y una mayor posibilidad de “enfrentar” la COVID-19. Uno de los aspectos concluyentes de mayor relevancia para los investigadores es la mejora en la supervivencia a largo plazo, para ello se basan en el monitoreo a dos y tres meses *post hoc*, donde refieren, no se presentaron decesos en pacientes dados de alta.

Similar a Castillo et al., (2021), Annweiler, et al., (2021) monitorearon los efectos inflamatorios de la COVID-19 en pacientes geriátricos, no obstante, la observación de la muestra y los resultados surgidos se afiliaron con la partenogénesis de ésta. El efecto principal de la terapia con vitamina D reveló una mejoría en el aumento de la supervivencia de los pacientes (log rank $p=0.008$) a 3 meses posteriores a la intervención, constatada por un índice de mortalidad en el manejo usual (placebo) del 46.6% de 28 pacientes frente a tan solo un 23.9% en los 67 pacientes suplementados, diferencia afiliada estadísticamente por $p=0.030$. Los investigadores añaden, previo a las conclusiones, el beneficio inmunomodulador de la terapia D3, basado en las concentraciones de sérum 25OHD, sin embargo, sitúan esta posibilidad a partir de una media intergrupo (D3) basal de 24.67 ng/ml y un resultado $>30\text{ng/ml}$ post intervención, sin referir los parámetros específicos durante los ajustes temporales en la curva de supervivencia. Aun así, se resalta la importancia adyuvante de la vitamina D en el pronóstico de la enfermedad, consistente a una extensión de la supervivencia mayor a los tres meses objetivo del ensayo.

El ensayo de Murai, et al (2021) realizado ocho meses posteriores a un primer ensayo multicéntrico, fija los parámetros de evaluación en una cohorte definida ($n=32$) con presencia de hipovitaminosis basal, niveles $<10\text{ng/ml}$, y cuadro infeccioso de moderado a severo. La intervención persigue objetivos similares al primer estudio, confrontando aumentos séricos de 25OHD con la reducción de estancia hospitalaria, mortalidad *in situ*, así como requerimiento de VM y CI. Los resultados de la primera curtosis confieren un beneficio a la terapia basado en el aumento de las concentraciones de 25OHD en 23.9 ng/ml entre grupos, asociado estadísticamente por $p<0.001$, esto se constata en los resultados secundarios que develan una disminución en el grupo D3 del -12.5% en el ingreso a UCI, -6.3% en el requerimiento de VM y -6.3% en la mortalidad hospitalaria, si bien estos no pudieron ser asociados estadísticamente ($p=0.65$ - $p>0.99$) se resalta su relevancia clínica basada en el tamaño efecto en una población <50 individuos. Mismo caso en el promedio de días de estancia hospitalaria, los rangos entre placebo (6.4-11.6 días) y grupo D3 (6.6-7.4 días) revelan una tendencia a disminuir los días de hospitalización conforme a la normalización de los niveles de sérum, sin embargo, la

validación estadística $p=0.059$, sobrepasa los parámetros CI del ensayo, no obstante, se considera por tamaño-efecto, un resultado en favor de la terapia.

El ensayo de Elamir, et al., (2022) guarda relación con el de Maghbooli, et al. (2021) afiliando los beneficios clínicos de la terapia con colecalciferol y la manifestación de metabolitos activos de la misma, particularmente 1,25 OH 2D. Esto sugiere una mejora adaptativa en la respuesta inmunológica de los pacientes y una disminución en la severidad del cuadro infeccioso validada por la recuperación en las concentraciones de O₂ al alta hospitalaria y la homeostasis de neutrófilos, monocitos, macrófagos y células T. Los objetivos del ensayo se validaron por medio de diferencia estadística entre variables, medidas a lo largo de la hospitalización: tiempo medio de estancia hospitalaria, mortalidad *in situ*, requerimiento de VM y CI. Estos se contrastaron con los valores bioquímicos de los pacientes a fin de remitir disminución en los marcadores inflamatorios. Los resultados revelan un efecto benéfico afiliado a la terapia principalmente en la media entre grupos de estancia hospitalaria, con 9.24 días grupo placebo frente a 5.5 días grupo D3, afiliado por relevancia clínica y tamaño efecto, más no de manera estadística ($p=0.14$). Asimismo, uno de los mayores efectos se manifestó en el requerimiento de VM, puesto que el 100% de los participantes del grupo D3 consiguieron el alta hacia *air room*, es decir, se descartó terapia auxiliar de O₂, esto guarda estrecha relación con el aumento en los niveles de sérum 25OHD y la tendencia de crecimiento en la saturación de O₂ en 91.04 SaO₂/FiO₂ ($p=0.0305$). De manera concluyente los investigadores sitúan al colecalciferol como un adyuvante viable en las terapias de pacientes hospitalizados, a razón de su bajo costo y alta disponibilidad.

Finalmente, el estudio de Wang, et al., (2020) difiere en la configuración metodológica de la mayoría de los ensayos, sin embargo, su enfoque pragmático sobre efectos de la suplementación en riesgo de hospitalización, muerte y seroconversión, aplicado a una población considerablemente extensa ($n=2700$), ofrece beneficios a la terapia que no se han develado en los análisis previos. Los resultados, basados en estimaciones probabilísticas y en los reportes informados por parte de los propios usuarios intervenidos, consideran una posibilidad de estimar en el 80% de la población, una

reducción del 28% en requerimientos de hospitalización o mortalidad, siendo 20% y 14.4% los valores promedio individuales. Por otra parte, calculan el efecto de seroconversión (nuevos casos) a partir de los positivos confirmados y su repercusión sobre el volumen familiar de cada uno de ellos. Esto, permite estimar que de un grupo $n=1000$, un 80% de ellos tendrán un 40% de posibilidades para reducir su tendencia de seroconversión. No obstante, si bien los elementos referidos se proponen a partir del ensayo numérico con test exacto de Fisher, los investigadores añaden que existen un gran número de limitaciones y sesgos para la confirmación y afiliación causal de los valores cuantitativos. Pese a ello, sugieren el empleo de la terapia para reducción de costos afiliados al cuidado de la salud, así como a la sobrecarga hospitalaria, basados en la razón bajo costo-alta disponibilidad-beneficio del suplemento.

7. DISCUSIÓN

Los hallazgos referidos como parte de los resultados revelan varias líneas en común entre los estudios, estas variables además de significar relevancia para la posible aplicación de la terapia en el tratamiento usual de la COVID-19, favorecen también una afiliación formal entre la problemática y las hipótesis planteadas como parte del diseño del presente estudio. Por tanto, a continuación, nos destinamos a confrontar las principales afiliaciones encontradas a partir de la lectura y análisis de los elementos obtenidos de las fuentes de consulta.

En primer punto, los ensayos confirman un beneficio en la mejoría y bienestar de los pacientes a partir de la suplementación con vitamina D, en su mayoría coinciden que dichos marcadores influyen en el pronóstico de la enfermedad, confiriendo una mayor supervivencia o bien, la disminución de efectos adversos acaecidos durante el curso del cuadro infeccioso, sin embargo, estos se ven medidos a partir de la severidad de la infección, la senescencia y el estado nutricional de los pacientes. Por tanto, este último elemento es el principal hallazgo afiliado como parte de los ensayos, la totalidad de ellos ($n=10$) confirman que la suplementación, basada en las proporciones estandarizadas bajo UI para vitamina D, pueden corregir la deficiencia vitamínica o la hiponutrición basal con que algunos pacientes ingresan a los entornos hospitalarios ante un diagnóstico

confirmado de COVID-19. Esto guarda relación con estudios como el de Álvarez, J., et al., *Nutrición y Pandemia de la COVID-19*, en el que se señala que la pandemia actual devino a la par de otra “pandemia silenciosa” la de la “malnutrición” (obesidad y desnutrición), condicionando el riesgo de agravamiento de los pacientes infectados. El estudio además acredita que el pronto abordaje nutricional como parte de la profilaxis para la COVID-19 podría influir no solo en el pronóstico evolutivo de la infección, si no también, mejoraría riesgos nutricionales derivados de la hospitalización (por entubamiento-morbilidad) y la sintomatología (por anosmia, disgeusia, alteraciones gastrointestinales por el propio virus o por efectos adversos farmacológicos).

Asimismo, otro elemento afiliado de manera general en los ensayos es el potencial inmunomodulador de la vitamina D y derivados, particularmente, estudios como el de Maghbooli, Z., et. al y Sabico, S., et. al. refieren de manera expresa una mejoría en la respuesta inmune conforme al aumento en el conteo de glóbulos blancos como consecuencia de la suplementación, no obstante, el resto de ellos confirman una afiliación entre el aumento en las concentraciones de sérum y la manifestación de metabolitos activos como 1,25 OH 2D. Esta vinculación resulta de vital importancia, partiendo de estudios como el de Niño, D., et. al., *Vitamina D, sus posibles efectos en la función inmune y la respuesta ante la COVID-19*, puesto que la presencia del metabolito activo estimula la producción de péptidos como catelicidina LL-37, con capacidad antimicrobiana, antifúngica y antiviral, dichos efectos en el caso particular de la COVID-19 podrían afiliarse con la alteración de su envoltura viral y la alteración de la viabilidad de las células diana de los huéspedes. En ese sentido la presencia y el aumento de LL-37, influyen en la función de los linfocitos cercanos a la célula, mejorando la inmunidad innata de los pacientes.

En consecuencia, la regulación de la respuesta inmune de los pacientes infectados estaría estrechamente relacionada con otro elemento de importancia para los ensayos: la disminución en los marcadores inflamatorios, estos se producen a partir de la amplificación de la respuesta inmune innata en los hospedadores del virus y, han demostrado a lo largo del curso de la pandemia influir en la severidad y la morbilidad de los pacientes, ya sea por la reacción descontrolada de las citoquinas o por la liberación

anómala de radicales libres en el organismo de estos. Al respecto, la literatura científica ha resaltado principalmente el potencial modulador de la vitamina D sobre los efectos inflamatorios, suprimiendo la producción excesiva de oxígeno reactivo (ROS) y la expresión de NF-kB (factor nuclear kappa b) y MAP quinasa p38, con ello se obtendría una disminución en la expresión de genes proinflamatorios como interleuquina-6, proteína C-reactiva y una disminución en la proliferación excesiva de linfocitos T (Niño, J., et. al.) Además, como afirma el estudio de Infusino, F., et. al., *Diet supplementation, probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review*. el potencial antioxidante de la vitamina D, permitiría dotar de electrones a especies oxidadas como los radicales libres y lipoperóxidos, disminuyendo el estrés oxidativo generado por el proceso patológico y favoreciendo la homeostasis.

Por otra parte, en cuanto a la supervivencia, medida por factores hospitalarios registrados en el proceso ingreso-alta de los pacientes, si bien los ensayos no ofrecen un consenso generalizado en aspectos como la disminución de la duración de su estadía, otros, como la mortalidad o la severidad, enlazada con la necesidad de ingreso a UCI y el requerimiento de VM, se sugieren con afiliación benéfica producto de la terapia. Esto guarda estrecha relación con el posicionamiento general de la literatura científica, puesto que existen “opiniones encontradas” con respecto a enfatizar el potencial de la vitamina D para reducir el riesgo de incidencia y mortalidad por COVID-19. Estudios como el de Álvarez, J., et. al., por ejemplo, extrapolan posibilidades de mejoría (mortalidad 35%-evolución clínica, requerimiento de UCI o reingreso 21%) a partir de la atención del riesgo nutricional de los pacientes, sin embargo, los configuran como medidas absolutas para ésta y otras patologías, sin posicionarse particularmente ante los efectos devenidos de la COVID-19. Otros como el de Thibault, R., et. al., *Nutrition of the COVID-19 patient in the intensive care unit: a practical guidance*, vindican la posibilidad de mejoría al menos en aspectos de severidad, sin embargo, no refieren dosis o medidas de intervención particulares, simplemente señalan la afiliación entre los bolos multivitamínicos y la mejoría a corto y mediano plazo de los pacientes ingresados a UCI. Hernández, J., et. al., en *Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection* señala también la posibilidad de afiliar la suplementación con vitamina D y la mejoría en aspectos como

duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad, estableciendo relación entre la severidad de los cuadros infecciosos y la deficiencia vitamínica de los pacientes ingresados. Aun así, si bien la literatura científica no es unívoca respecto a estos factores, podemos considerar las bases biológicas anteriormente mencionadas, para sustentar el empleo y aplicación de vitamina D como preventivo ante cuadros más severos de COVID-19, entendiendo la disminución del riesgo de incidencia a partir de su potencial para el mantenimiento de la integridad epitelial de las células y la producción de péptidos antimicrobianos y antivirales, mientras que la estimulación de la inmunidad innata respondería a una mejora en la respuesta ante la enfermedad y con ello, una menor mortalidad.

Como último elemento a señalar a partir de la revisión de los ensayos, encontramos el beneficio de la vitamina D sobre los costes derivados de la intervención y el manejo usual para la COVID-19. En este aspecto podemos enlazar varios de los elementos antes mencionados a fin de favorecer esta hipótesis, pues si bien, la suplementación en el caso de esta patología aún no es favorecida por el consenso científico, si existen múltiples consideraciones que lo resaltan como un adyuvante viable en la atención de pacientes con severidad significativa. No obstante, es importante tener en cuenta que si bien las vacunas han disminuido en gran medida el alto coste registrado en el primer y segundo año de la pandemia, ante una carga hospitalaria sobre pasada y las limitaciones comerciales a nivel global, la latencia de la enfermedad, su posible “gripalización” o su caracterización como sindemia (COVID-19-H1N1-Malnutrición), podrían ser elementos en favor de la terapia, como una posibilidad asequible para el común de la población, dado su potencial preventivo e inmunomodulador frente a ésta y otras afecciones respiratorias.

8. CONCLUSIONES

En sumatoria, los elementos descritos y contrastados anteriormente nos presentan un panorama holístico acerca del grado de consenso establecido sobre las terapias secundarias y de soporte, además, ponen en evidencia los procesos críticos mediante los cuales la comunidad médica y científica en general pudo afrontar los primeros momentos de la pandemia y conseguir, pese a las limitaciones y los sesgos, certidumbre frente al

manejo, las necesidades y el pronóstico de los pacientes afectados con la COVID-19.

Queda decir, respecto al general de los ensayos analizados, que la mayoría de ellos fueron publicados entre los años 2020-2021, esto, si bien pudiera constituir una limitante para la percepción actualizada al año 2022, resulta también un área de oportunidad para la revisión crítica de manera longitudinal, incluyendo otros aspectos para la confrontación de los hallazgos, como los rangos de edad o las cohortes, esto configura posibilidades a futuro ante el afrontamiento cada vez más frecuente de enfermedades respiratorias emergentes con potencial epidémico o pandémico. Considero pertinente resaltar también lo que gran parte de los ensayos remiten de manera tácita o velada y que la literatura, distinta a la revisada, confirma, esto sería el estado agravado de problemas nutricionales y la constante presencia de factores de riesgo en el grueso de la población, no sólo en espacios latinoamericanos sino también en entornos cosmopolitas con mayor infraestructura y planeación. Con ello, cabe preguntarse si la actual pandemia realmente se verá sesada por los desarrollos farmacológicos, que empero han resultado de gran beneficio para el control de la dispersión y el riesgo, o bien, podría paliarse mediante medidas más económicas al coste público de la salud, como la prevención, las campañas permanentes de guía y asesoría nutricional o el posicionamiento estricto frente a los alimentos no básicos y no ecológicos.

Con esta última reflexión enlazo también una última posibilidad de análisis de los medios formales y académicos que concentran, indexan y arbitran la literatura científica existente. Pues si bien, estos ofrecen información oportuna y crítica para los protocolos sanitarios y el manejo organizado de los problemas emergentes, también resultan heterogéneos en la concentración de otros elementos externos de vital importancia para la confrontación crítica de los hallazgos. Con esto me refiero a que los resultados “en favor”, con un posicionamiento “menos moderado o conservador” frente al tratamiento, se encuentran indexados en revistas o medios propios de áreas particulares que trabajan constantemente con vitamina D y pacientes de riesgo, estos son las sociedades de endocrinología, nutrición, de investigación ósea o salud mineral, mientras que los *medical journals* y otras fuentes formales, de las que gran parte de las ONG toman elementos para la elaboración de directivas formales y de seguimiento, mantienen, pese a evidencias

sustanciales, estadísticas, clínicas, de tamaño-efecto, una postura “reacia” frente a dicha posibilidad.

Cierto es que, si bien al presente en que se desarrolla este estudio, nuestro conocimiento de la patología es más o menos suficiente, aún resulta incipiente ante la latencia de la enfermedad, por tanto, en un sentido pragmático y bajo una evaluación estricta de la inocuidad y viabilidad de los tratamientos adyuvantes cabe aplicar una suerte “uso compasivo” con nuestros pacientes con riesgos considerables.

RECOMENDACIONES

A partir de la presente revisión, y con total apego a los resultados obtenidos, se pueden extender las siguientes recomendaciones:

- A fin de ofrecer una mayor vinculación entre la terapia y los beneficios observados a partir de ésta, es necesario aumentar la cantidad de estudios analizados (ensayos clínicos) en torno a la suplementación con vitamina D en pacientes que cursen o cursaron un cuadro infeccioso por COVID-19, extendiendo la captación de literatura científica hacia otras plataformas que cumplan con los criterios de indexación y arbitraje (Medwave, Scielo, TESIUNAM, Elsevier)
- Basado en la geolocalización del presente estudio y la importancia que tendría a efectos de salud y atención en los entornos hospitalarios nacionales, sería conveniente extender la revisión a bases de datos de habla hispana, basándonos en la posibilidad de extrapolar afiliaciones benéficas de la terapia en cohortes particulares bajo aspectos sociodemográficos-nutricionales homogéneos.
- Delimitar los elementos inclusivos de la revisión sistemática, homologando criterios como riesgo y severidad, rango etario de los participantes, comorbilidades-afecciones subyacentes. Esto disminuiría el sesgo ofrecido por la pluralidad de condiciones que remiten los estudios, facilitando la vinculación entre la terapia y grupos o muestras particulares.
- Una consideración particular, a fin de establecer una posibilidad hegemónica para la terapia con Vitamina D (así como para otros nutrientes y micronutrientes) en el tratamiento de COVID-19, radicaría en la inclusión de estudios que partan del mecanismo de acción de ésta, con ello la posibilidad de sustentar los efectos y afiliaciones de la terapia guardarían una estrecha relación con los mecanismos bioquímicos de las sustancias suministradas.

- Sería necesario considerar estudios actualizados en cuanto al curso de la pandemia y el avance en las medidas sanitarias implementadas a nivel global, a fin de conocer los beneficios de la terapia en poblaciones con inmunidad inducida a partir de vacunación o tratamiento monoclonal.
- Proponer estudios longitudinales que extiendan la posibilidad de percibir beneficios-mejoría en la población, más allá de los tres meses considerados en la literatura revisada.
- En torno a la prevalencia de la COVID-19 y la manifestación contingente de afecciones relacionadas, es necesario promover la nutrición saludable, la prevención de factores de riesgo afiliados a la dieta, estimular la práctica adecuada de la lactancia materna y la alimentación complementaria. Con ello los efectos más severos de eventualidades relacionadas con la salud podrían verse minimizados en el general de la población.

-

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEPAL	Comisión Económica para América Latina y el Caribe
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CV	Carga viral
DeCS	Descriptores en Ciencias de la Salud
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAHO	Pan American Health Organization
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UI ⁵	Unidad Internacional
VM	Ventilación mecánica

⁵ En el caso particular de la vitamina D, 1 UI refiere de manera estandarizada a 0,025 µg de vitamina D3 (colecalciferol).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Temas de Salud, Coronavirus. [Internet]. Ginebra: OMS; 08 febrero 2022 [Citado 08 febrero 2022] Disponible en: [Coronavirus \(who.int\)](https://www.who.int/es/emergencias/situaciones/coronavirus)
2. Santos-Sánchez, N. Salas-Coronado, R. Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y fármacos potenciales para prevenir y controlar COVID-19. MEDwave [Internet]. 2020 [Citado 08 Feb 2022] 20(8). Disponible en: [Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y fármacos potenciales para prevenir y controlar COVID-19 - Medwave](#)
3. Lam-Cabanillas Eduardo, León-Risco Anthony, León-Risco Kevyn, Llamo-Hoyos Gaby, López-Zavaleta Rosa, Luzuriaga-Tirado Estefanía et al. Bases moleculares de la patogénesis de Covid-19 y estudios in silico de posibles tratamientos farmacológicos. Rev. Fac. Med. Hum. [Internet]. 2021 Abr [citado 09 Feb 2022] ; 21(2): 417-432. Disponible en: [Bases moleculares de la patogénesis de Covid-19 y estudios in silico de posibles tratamientos farmacológicos \(scielo.org.pe\)](#)
4. Pérez-Abreu Manuel Ramón, Gómez-Tejeda Jairo Jesús, Dieguez-Guach Ronny Alejandro. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 Abr [citado 09 Feb 2022] ; 19(2). Disponible en [Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19 \(sld.cu\)](#)
5. Frutos, R., Lopez Roig, M., Serra-Cobo, J., & Devaux, C. A. (2020). COVID-19: The Conjunction of Events Leading to the Coronavirus Pandemic and Lessons to Learn for Future Threats. Frontiers in medicine, 7, 223. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00223>
6. Pan American Health Organization, PAHO: COVID-19 Vaccination in the Americas: Region Overview. [Internet] 2022 Mar [Consultado 20 Mar 2022] Disponible en: [COVID-19 vaccine doses administered in the Americas \(paho.org\)](#)
7. Comisión Económica para Latinoamérica y el Caribe, CEPAL: Temas, COVID-19, Observatorio COVID-19 en Latinoamérica y el Caribe: acciones por país. [Internet]. 2022 [Consultado 20 Mar 2022]. Disponible en: [COVID-19 | Comisión Económica para América Latina y el Caribe \(cepal.org\)](#)
8. Gobierno de México, Secretaría de la Salud: Documentos, Informe técnico diario COVID-19 2022: Comunicado técnico diario COVID.19 2022.03.23. [Internet]. 2022 Mar [Consultado 23 Mar 2022]. Disponible en: [Comunicado Tecnico Diario COVID-19 2022.03.23.pdf \(www.gob.mx\)](#)
9. Bedoya-Sommerkamp Marcelo, Medina-Ranilla Jesús, Chau-Rodríguez Víctor, Li-Soldevilla Renato, Vera-Albújar Álvaro, García Patricia J. Variantes del SARS-CoV-2: epidemiología, fisiopatología y la importancia de las vacunas. Rev. perú. med. exp. salud publica [Internet]. 2021 Jul [citado 2022 Mar 24]; 38(3): 442-451. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342021000300442&lng=es.

- 10 Pérez Castrillón JL, Casado E, Corral Gudino L, Gómez Alonso C, Peris P, Riancho JA. COVID-19 y vitamina D. Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Rev Osteoporos Metab Miner [Internet]. 2020 Dic [citado mar 2022]; 12(4). Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4321/s1889-836x2020000400009>.
- 11 Villaplana, Montse. Nutrición y sistema inmunitario. Rev. Farmacia profesional. [Internet] 2015 Nov [citado mar 2022]; 29(6). Disponible en: [Nutrición y sistema inmunitario | Farmacia Profesional \(elsevier.es\)](https://www.elsevier.es/revistas/farmacia-profesional)
- 12 National Institutes of Health: Office of Dietary Supplements: Health information, Dietary supplements fact sheets, Covid-19: Suplementos dietéticos en tiempos de la COVID-19. [Internet]. [Consultado mar 2022] Disponible en: [Suplementos dieteticos en tiempos de la COVID-19 - Datos en español \(nih.gov\)](https://ods.od.nih.gov/factsheets/covid19.asp)
- 13 Louca, P., Murray, B., Klaser, K., Graham, M, et al. Modest effects of dietary supplements during the COVID-19 pandemic: insights from 445 850 users of the COVID-19 Symptom Study app. BMJ nutrition, prevention & health [Internet]. 2021 Apr. [citado mar 2022] 4(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2021-000250>
- 14 Page, MJ, McKenzie, JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. [Internet] 2021 Mar [revisado 18 Feb 2022]; 372(71). Disponible en: [The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews | The BMJ](https://www.bmj.com/content/372/n71/2020.07.16.20148761)
- 15 Álvarez, J., Lallena, S., Bernal, M. Nutrición y pandemia de la COVID-19. Medicine [Internet] 24 dic 2020 [Citado mar 2022], 13(23), Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.12.013>
- 16 Niño Parra D, Poveda Espinosa E, Mora-Plazas M. Vitamina D, sus posibles efectos en la función inmune y la respuesta ante la COVID-19: una revisión sistemática exploratoria. nutricionclinicametabolismo [Internet]. 22mar.2021 [citado mar.2022];4(3). Disponible en:<https://revistanutricionclinicametabolismo.org/index.php/nutricionclinicametabolismo/article/view/278>
- 17 Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, Severino P, Ceccarelli G, Santinelli L, Cavarretta E, Marullo AGM, Miraldi F, Carnevale R, Nocella C, Biondi-Zoccai G, Pagnini C, Schiavon S, Pugliese F, Frati G, d'Ettorre G. Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: a Scoping Review. Nutrients. [Internet] 8 Jun 2020 [citado mar 2022]. 12(6). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12061718>
- 18 Thibault, R., Seguin, P., Tamion, F. et al. Nutrition of the COVID-19 patient in the intensive care unit (ICU): a practical guidance. Crit Care [Internet] 19 jul 2020 [citado mar 2022]. 24 (447). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03159-z>
- 19 Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, et al. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. J Clin Endocrinol Metab. [Internet] 27 oct 2020 [mar 2022]. 106(3). Disponible en. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa733>

- 20 Mansur, J. L., Tajer, C., Mariani, J., Inserra, F., Ferder, L., & Manucha, W. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clínica e investigación en arteriosclerosis: publicación oficial de la Sociedad Española de Arteriosclerosis*. [Internet] 2020 [mar 2022] 32(6). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.05.003>
- 21 Ebadi, M., Montano-Loza, A.J. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr* 74. [Internet] 2020 [mar 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0661-0>
- 22 S., Gilham, C., Ginde, A. A., Golan-Tripto, I., Goodall, E. C., Grant, C. C., Griffiths, C. J., Hibbs, A. M., Janssens, W., ... Martineau, A. R. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. [Internet] 2021 [mar 2022] 9(5). Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6)
- 23 Bauer, S. R., Kapoor, A., Rath, M., & Thomas, S. A. (2020). What is the role of supplementation with ascorbic acid, zinc, vitamin D, or N-acetylcysteine for prevention or treatment of COVID-19?. *Cleveland Clinic journal of medicine*. [Internet] 2020 [mar 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc046>
- 24 Kaya, M. O., Pamukçu, E., & Yakar, B. The role of vitamin D deficiency on the Covid-19: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiology and health*. [Internet] 2021 [mar 2022] Disponible en: <https://doi.org/10.4178/epih.e2021074>
- 25 Pereira, M., Dantas Damascena, A., Galvão Azevedo, L. M., de Almeida Oliveira, T., & da Mota Santana, J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*. [Internet] 2022 [mar 2022] 62(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>
- 26 Méndez-Romero YC. Vitamina D en el paciente con COVID-19. *Med Int Méx*. [Internet] 2020 [mar 2022]; 36 (4). Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4971>
- 27 Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. [Internet] 2020 [mar 2022] 12(4). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- 28 Mohan, M., Cherian, J. J., & Sharma, A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS pathogens*. [Internet] 2020 [mar 2022] 16(9). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008874>

FUENTES DE CONSULTA

- 29 Universidad Autónoma de Madrid, UAM_Biblioteca: Biblioguías, Citas y elaboración de bibliografía: el plagio y el uso ético de la información: Estilo Vancouver. [Internet]. [Consultado 18 Feb 2022]. Disponible en: [Estilo Vancouver - Citas y elaboración de bibliografía: el plagio y el uso ético de la información - Biblioguías at Universidad](#)

- 30 Moraga J, Manterola C, Cartes-Velásquez R, Burgos M. E, Aravena P, Urrutia S. Instrucciones para la Utilización de la Escala MINCIR para Valorar Calidad Metodológica de Estudios de Terapia. *Int. J. Morphol.* [Internet]. 2014 Mar [citado 2022 Mar 04] ; 32(1):294-298. Disponible en: [:http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022014000100047&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022014000100047&lng=es)

ARTÍCULOS ANALIZADOS

- 31 Murai, I. H., Fernandes, A. L., Sales, L. P., Pinto, A. J., Goessler, K. F., Duran, C., Silva, C., Franco, A. S., Macedo, M. B., Dalmolin, H., Baggio, J., Balbi, G., Reis, B. Z., Antonangelo, L., Caparbo, V. F., Gualano, B., & Pereira, R. (2021). 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*, 325(11), 1053–1060. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26848>
- 32 Lakkireddy, M., Gadiga, S. G., Malathi, R. D., Karra, M. L., Raju, I., Ragini, Chinapaka, S., Baba, K., & Kandakatla, M. (2021). Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. *Scientific reports*, 11(1), 10641. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90189-4>
- 33 Sabico, S., Enani, M. A., Sheshah, E., Aljohani, N. J., Aldisi, D. A., Alotaibi, N. H., Alshingetti, N., Alomar, S. Y., Alnaami, A. M., Amer, O. E., Hussain, S. D., & Al-Daghri, N. M. (2021). 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*, 13(7), 2170. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13072170>
- 34 Rastogi, A., Bhansali, A., Khare, N., Suri, V., Yaddanapudi, N., Sachdeva, N., Puri, G. D., & Malhotra, P. (2022). Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate medical journal*, 98(1156), 87–90. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139065>
- 35 Caballero-García, A., Pérez-Valdecantos, D., Guallar, P., Caballero-Castillo, A., Roche, E., Noriega, D. C., & Córdova, A. (2021). Effect of Vitamin D Supplementation on Muscle Status in Old Patients Recovering from COVID-19 Infection. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(10), 1079. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina57101079>
- 36 Maghbooli, Z., Sahraian, M. A., Jamalimoghadamsiahkali, S., Asadi, A., Zarei, A., Zندهdel, A., Varzandi, T., Mohammadnabi, S., Alijani, N., Karimi, M., Shirvani, A., & Holick, M. F. (2021). Treatment With 25-Hydroxyvitamin D3 (Calcifediol) Is Associated With a Reduction in the Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Marker of Disease Severity in Hospitalized Patients With COVID-19: A Pilot Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Clinical Trial. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 27(12), 1242–1251. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.09.016>

- 37 Annweiler, C., Beaudenon, M., Simon, R., Guenet, M., Oteko, M., Célarier, T., Gautier, J., & GERIA-COVID study group (2021). Vitamin D supplementation prior to or during COVID-19 associated with better 3-month survival in geriatric patients: Extension phase of the GERIA-COVID study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 213, 105958. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105958>
- 38 Murai, I. H., Fernandes, A. L., Antonangelo, L., Gualano, B., & Pereira, R. (2021). Effect of a Single High-Dose Vitamin D3 on the Length of Hospital Stay of Severely 25-Hydroxyvitamin D-Deficient Patients with COVID-19. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 76, e3549. Disponible en: <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e3549>
- 39 Elamir, Y. M., Amir, H., Lim, S., Rana, Y. P., López, C. G., Feliciano, N. V., Omar, A., Grist, W. P., & Via, M. A. (2022). A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized COVID-19 patients. *Bone*, 154, 116175. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116175>
- 40 Wang, R., DeGruttola, V., Lei, Q., Mayer, K. H., Redline, S., Hazra, A., Mora, S., Willett, W. C., Ganmaa, D., & Manson, J. E. (2021). The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. *Contemporary clinical trials*, 100, 106176. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2020.106176>

ANEXOS

Anexo 1.- Escala MINCIR

Dominio 1. Diseño del estudio	Puntaje Asignado
Ensayo clínico multicéntrico	12
Ensayo clínico controlado, con asignación aleatoria y doble enmascaramiento enmascaramiento enmascaramiento*	9
Ensayo clínico con enmascaramiento simple o sin enmascaramiento o simple aleatorización**	6
Cohorte concurrente o prospectiva	4
Cohorte histórica o retrospectiva y estudios de casos y controles	3
Corte transversal	3
Serie de casos y reportes de casos	1
Dominio 2. Población estudiada por factor de justificación (x 2)	Puntaje Asignado
≥ 201	6 ó 12
151-200	5 ó 10
101-150	4 ó 8
61- 100	3 ó 6
31 – 60	2 ó 4
≤ 30	1 ó 2
Dominio 3. Metodología empleada	Puntaje Asignado
Ítem 1. Objetivo	
Se plantean objetivos claros y concretos	3
Se plantean objetivos vagos	2
No se plantean objetivos	1
Ítem 2. Diseño	
Se menciona y justifica el diseño empleado	3
Se menciona el diseño empleado	2
No se menciona ni justifica el diseño empleado	1
Ítem 3. Criterios de selección de la muestra	
Se describen criterios de inclusión y de exclusión	3
Se describen criterios de inclusión o de exclusión	2
No se describen criterios de selección	1
Ítem 4. Tamaño de la muestra	
Justifica la muestra empleada	3
No justifica la muestra empleada	1
Puntuación final	Puntaje total
Dominio 1 + (Dominio 2 x factor de justificación si aplica) + Dominio 3	6 a 36