



# **EFFECTOS DE LA VITAMINA D EN LA PREVENCIÓN y TRATAMIENTO DE LA COVID-19**

---

*Trabajo de Fin de Grado en Nutrición Humana y Dietética*

**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

FACULTAD DE MEDICINA

Curso 2020/2021

**Tutor:** Dr. Luis H. Martín Arias

**Autora:** Marta Inés Sánchez Jano

Valladolid, Junio de 2021



## Universidad de Valladolid

### VISTO BUENO DEL TUTOR/ES PARA LA PRESENTACIÓN DEL TRABAJO FIN DE GRADO

Según lo dispuesto en el Real Decreto 1393/2007, de 29 de octubre, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales, y como profesor tutor del trabajo de fin de estudios en el título de

de la

de la Universidad de Valladolid,

y

DECLARA/N que el/la estudiante

ha realizado bajo su tutela el trabajo titulado:

Breve informe del tutor/es

Considera/n que el TFG anteriormente mencionado cumple los requisitos establecidos y AUTORIZA/N su presentación para la defensa ante la Comisión evaluadora correspondiente.

En \_\_\_\_\_, a fecha de firma electrónica

Fdo.: El tutor/es

## RESUMEN

---

En la situación de pandemia actual, a consecuencia del virus SARS-CoV-2, son múltiples los datos y pruebas contradictorios sobre el posible efecto protector que podría tener la vitamina D frente a la infección por este nuevo coronavirus. Recientemente, se han investigado los niveles séricos de vitamina D en pacientes bajo la infección por SARS-CoV-2, y los resultados que pueden tener sobre la salud de estos pacientes. Por eso, se ha realizado una revisión de los datos y pruebas disponibles sobre las consecuencias que podrían tener la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en pacientes con COVID-19, y cuáles son sus efectos sobre la letalidad, mortalidad, gravedad de la enfermedad, concluyendo que es posible que exista una asociación significativa entre los niveles séricos bajos de 25 (OH) D y un mayor riesgo de desarrollar infecciones agudas en el tracto respiratorio, así como mayores tasas de letalidad, y peor pronóstico y curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 en dichos pacientes. Asimismo, se han encontrado ciertos indicios que apuntan a que la administración de suplementos de vitamina D en pacientes infectados, sobretodo en aquellos en riesgo de sufrir déficit, podría ser un complemento preventivo y/o terapéutico para disminuir el daño causado por padecer COVID-19.

# ABSTRACT

---

In the current pandemic situation, as a result of SARS-CoV-2, there are multiple conflicting data and evidence on the possible protective effect that vitamin D might have against infection by this new coronavirus. Recently, serum vitamin D levels in patients under SARS-CoV-2 infection have been investigated, and the results they may have on the health of these patients. Therefore, a review of the available data and evidence has been carried out on the possible consequences of vitamin D deficiency and insufficiency in patients with COVID-19, and its effects on case fatality, mortality, severity of illness, concluding that there may be a significant association between low serum 25 (OH) D levels and an increased risk of developing acute respiratory tract infections, as well as higher case fatality rates, and worse prognosis and clinical course of SARS-CoV-2 infection in such patients. There is also some evidence that vitamin D supplementation in infected patients, especially those at risk of deficiency, could be a preventive and/or therapeutic adjunct to reduce the damage caused by COVID-19.

# ÍNDICE

---

<b>INTRODUCCIÓN/JUSTIFICACIÓN</b> .....	- 1 -
<b>OBJETIVOS</b> .....	- 3 -
<b>MÉTODO</b> .....	- 3 -
<b>DISEÑO</b> .....	- 3 -
<b>FUENTES BIBLIOGRÁFICAS UTILIZADAS</b> .....	- 4 -
<b>PALABRAS CLAVE/KEY WORDS</b> .....	- 5 -
<i>Tabla 1. Síntesis de las condiciones de búsqueda empleadas, resultado y selección de artículos.</i> .....	- 5 -
<b>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA (DESCRIPTORES) Y OPERADORES LÓGICOS O BOOLEANOS</b> .....	- 7 -
<i>Tabla 2. Términos empleados: palabras clave y descriptores.</i> .....	- 7 -
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b> .....	- 7 -
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b> .....	- 8 -
<b>RESULTADOS</b> .....	- 8 -
<b>DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS</b> .....	- 8 -
<i>Figura 1. Flujo de trabajo del proceso de selección de estudios.</i> .....	- 11 -
<i>Gráfico 1. Tipos de estudios empleados en la realización del trabajo.</i> .....	- 11 -
<i>Gráfico 2. Tipos de estudios observacionales empleados en la realización del trabajo.</i> .....	- 12 -
<b>CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS E INDICADORES DE CALIDAD CIENTÍFICA DE LOS MISMOS</b> .....	- 13 -
<i>Tabla 3. Síntesis de artículos requeridos para la revisión.</i> .....	- 13 -
<b>CONTENIDO DE LOS ARTÍCULOS</b> .....	- 19 -
<i>Tabla 4. Principales hallazgos de los estudios incluidos en este trabajo.</i> .....	- 20 -
<b>DISCUSIÓN</b> .....	- 28 -
<b>CONCLUSIONES</b> .....	- 31 -
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	- 32 -

# INTRODUCCIÓN/JUSTIFICACIÓN

Para la realización de este trabajo de fin de grado se ha llevado a cabo una revisión sistemática. Las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas que utilizan estudios originales primarios, con el fin de sintetizar la información científica disponible, incrementando así la validez de las conclusiones de estos estudios individuales, o bien identificando áreas de incertidumbre donde es necesario realizar una investigación más precisa.

La vitamina D es un nutriente, además de una vitamina liposoluble, que se encuentra presente en algunos alimentos, pudiendo ser consumida también como un medicamento o suplemento. Se sintetiza en la piel, a partir del 7-dehidrocolesterol, después de la exposición a la radiación ultravioleta del sol. (18), (48).

Se sabe que, debido a su papel como potenciador inmunitario, la vitamina D desarrolla importantes funciones en la inmunidad innata, entre ellas, reduce la inflamación al inhibir la proliferación de las células que favorecen este proceso, como es el caso de las citocinas Th1, y aumenta la producción de moléculas antiinflamatorias (citocinas Th2). También, ayuda a prevenir o mitigar infecciones respiratorias agudas (IRA), por ejemplo, son muchos los estudios observacionales que han demostrado una asociación significativa entre los niveles séricos bajos de vitamina D y un mayor riesgo de estas infecciones agudas presentes en el tracto respiratorio. Además, este nutriente reduce los síntomas de dicha infección y la necesidad de utilizar una terapia con antibióticos. (9), (25), (33), (37).

Desde que en diciembre de 2019, tuvo lugar el estallido de un brote de coronavirus en la ciudad china de Wuhan, en los primeros meses posteriores fueron varios los países europeos, entre ellos, Alemania, Francia, Bélgica, España e Italia, que sufrieron aumentos exponenciales en el número diario de casos confirmados por COVID-19; una epidemia que fue declarada pandemia ya en todo el mundo por la OMS. Este primer despegue de la epidemia en Europa se vio favorecido por la no adopción de medidas adecuadas, y posteriormente

por la relajación de las medidas preventivas llevadas a cabo desde entonces, como el distanciamiento físico, el uso de mascarillas homologadas, períodos de confinamiento domiciliario y demás conductas precautorias puestas en práctica por la población. (2), (41), (54).

La OMS informó que esta enfermedad infecciosa había sido provocada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a través de gotículas en contacto directo, primero, y posteriormente ha admitido su transmisión a distancia a través de aerosoles, quizá su principal vía de transmisión, aunque aún no lo haya reconocido así la OMS. Debido a la ausencia de una terapia farmacológica y a la espera de vacunas completamente eficaces, es importante investigar el papel que podrían desarrollar ciertos potenciadores inmunitarios, como son algunos micronutrientes, con el fin de prevenir los efectos adversos de esta enfermedad. (37), (66), (71).

La sorprendente asociación entre los factores de riesgo de COVID-19 grave y deficiencia de vitamina D, y debido a que la COVID-19 está relacionada con la hiperactivación inmunológica, han llevado al planteamiento de una posible relación entre ambos. El brote de coronavirus ocurrió en invierno, cuando las concentraciones plasmáticas de 25 (OH) D pueden ser más bajas. Además, se debe tener en cuenta que, la población ubicada en el hemisferio norte, está expuesta a una cantidad insuficiente de luz solar, en comparación con la del hemisferio sur, lo que explica la deficiencia de vitamina D, y la mayor mortalidad y hospitalización por la COVID-19 observada inicialmente en este grupo de población, los habitantes en la zona Norte, en China, ya que esta diferencia Norte/Sur ha sido justamente la contraria en Europa. (26), (28), (47), (48), (58) (66), (71).

Por último, hay que destacar que la población anciana presenta niveles más deficitarios de vitamina D, ya que tienen una menor exposición solar, de forma que no sintetizan tan eficientemente la vitamina D y sus riñones son menos potentes para convertirla en su forma activa, al mismo tiempo que constituye el grupo de población más vulnerable a la COVID-19, de ahí la presencia de la elevada mortalidad y morbilidad registrada. (20), (28), (47).

Por lo tanto, se realiza esta revisión sistemática, con el objetivo de investigar y analizar toda la información y los datos disponibles, para entender la relación entre el posible efecto de la deficiencia de vitamina D en pacientes bajo la infección por SARS-CoV-2 y cómo incidiría esto sobre los resultados de salud de los pacientes con COVID-19.

## **OBJETIVOS**

Con esta revisión sistemática, se pretende conocer todas las pruebas y datos existentes actualmente, con el fin de examinar el posible efecto protector que podría tener la vitamina D frente a la infección por SARS-CoV-2, y de ser cierto este hecho, si estos efectos podrían incidir sobre una mejora de la clínica y el riesgo de contraer infecciones virales del tracto respiratorio. Por este motivo, se evaluarán y revisarán todos los datos y pruebas disponibles sobre los niveles de vitamina D y su correlación con la gravedad de la COVID-19, además de su efecto inmunomodulador y su influencia en la respuesta frente a las infecciones.

Por lo tanto, los objetivos de este estudio son los siguientes:

- Identificar y sintetizar datos y pruebas disponibles para comprender el posible efecto de la deficiencia de vitamina D en el estado de COVID-19 y los resultados de salud en pacientes con COVID-19.
- Investigar las consecuencias clínicas que puede tener la deficiencia de vitamina D en pacientes hospitalizados con COVID-19 y otros sanos.
- Efecto de la reducción del riesgo de la vitamina D para la mortalidad, gravedad e infección de la COVID-19.

## **MÉTODO**

### **Diseño**

Para llevar a cabo esta revisión sistemática se han utilizado artículos presentes en la literatura científica sobre estudios observacionales (entre ellos, estudios



transversales, de cohortes y de casos y controles), ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales y revisiones.

## **Fuentes bibliográficas utilizadas**

La realización de las búsquedas se ha llevado a cabo mediante las siguientes bases de datos científicas: PubMed, Google Académico, Science Direct y Cochrane. También se llevaron a cabo búsquedas en la Revista Médica Científica *The Lancet* y en la Revista *Redacción Médica*, especializada en información médica y sanitaria.

Esta revisión incluye preprints, es decir, versiones preliminares que están disponibles antes de que se realice una publicación formal en una revista académica, y que aún no han sido revisadas por pares. Para ello se ha empleado como fuente de búsqueda MedRxiv, el principal servidor de preimpresiones para ciencias de la salud. El hecho de utilizar este tipo de publicaciones, no supone ningún inconveniente para esta revisión sistemática, como se admite actualmente en el campo de la investigación biomédica.

Toda la información que se aporta en este trabajo pertenece a revistas indexadas, es decir, publicaciones de investigación que se caracterizan por tener una alta calidad y por llevarse a cabo de forma periódica. Además, están listadas en algunas bases de datos, índices o repertorios de consulta a nivel mundial.

La búsqueda de información se llevó a cabo entre los meses de diciembre de 2020 y marzo de 2021.

Para la búsqueda de los artículos se utilizaron distintas palabras clave (Ver *Tabla 1*).

Previo a la búsqueda, se emplearon los descriptores DeCS y MeSH de las palabras clave.

## Palabras clave/key words

- **Palabras clave:** “vitamina D”, “25-Hidroxivitamina D”, “25 (OH) D”, “vitamina D3 o colecalciferol”, “deficiencia de vitamina D”, “COVID-19”, “2019-nCoV”, “coronavirus”, “SARS-CoV-2”, “gravedad”, “infección” y “mortalidad”.
- **Key words:** “vitamin D”, “25-Hydroxyvitamin D”, “25 (OH) D”, “vitamin D3 or cholecalciferol”, “vitamin D deficiency”, “COVID-19”, “2019-nCoV”, “coronavirus”, “SARS-CoV-2”, “severity”, “infection” and “mortality”.

Tabla 1. Síntesis de las condiciones de búsqueda empleadas, resultado y selección de artículos.

PALABRAS CLAVE	CONECTOR	FILTROS	Nº ARTÍCULOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS	FUENTE
“vitamin D” “COVID-19”	“and”	A partir de 2020 En inglés y español Estudios con humanos	335	1	PubMed
“vitamin D” “2019-nCoV” “severity”	“and” “and”	A partir de 2020 En inglés y español Estudios con humanos	131	1	PubMed

<p><b>“COVID-19”</b> <b>“SARS-CoV-2”</b> <b>“mortality”</b></p>	<p>“and” “and”</p>	<p>A partir de 2020 En inglés y español Estudios con humanos</p>	<p>6.023</p>	<p>1</p>	<p>PubMed</p>
<p><b>“SARS-CoV-2”</b> <b>“vitamin D”</b> <b>“mortality”</b></p>	<p>“and” “and”</p>	<p>A partir de 2020 En inglés y español Estudios con humanos</p>	<p>8</p>	<p>4</p>	<p>PubMed</p>
<p><b>“vitamin D deficiency”</b> <b>“COVID-19”</b> <b>“severity”</b></p>	<p>“and” “and”</p>	<p>A partir de 2020 En inglés y español Estudios con humanos</p>	<p>74</p>	<p>1</p>	<p>PubMed</p>
<p><b>“vitamin D”</b> <b>“COVID-19”</b></p>	<p>“and”</p>	<p>A partir de 2020 En inglés y español Estudios con humanos</p>	<p>1.290</p>	<p>1</p>	<p>Google Académico</p>

## Términos de búsqueda (descriptores) y operadores lógicos o booleanos

Tabla 2. Términos empleados: palabras clave y descriptores.

Palabra Clave	DeCS	MeSH
vitamin D	-	-
25-Hydroxyvitamin D	-	-
25 (OH) D	-	-
vitamin D3 or cholecalciferol	-	-
vitamin D deficiency	Deficiencia de vitamina D	vitamin D deficiency
COVID-19	-	-
2019-nCoV	-	-
coronavirus	-	-
SARS-CoV-2	-	-
severity	Gravedad de la enfermedad	Severity of disease
infection	Enfermedad infecciosa	Infectious disease
mortality	Riesgo de mortalidad	Mortality risk

### Criterios de Inclusión

Toda revisión sistemática, tiene que garantizar un rigor metodológico, y para ello, se deben especificar los criterios empleados en la selección de los diferentes

artículos. En este caso, los criterios de inclusión que se han utilizado para limitar la búsqueda de artículos científicos han sido:

- Artículos en inglés y en español
- Publicados a partir del año 2020
- Realizados en humanos (sanos y en pacientes)
- Pertenecientes a Revistas Indexadas
- Preprints

### **Criterios de Exclusión**

Con la misma finalidad para la que se han empleado los criterios de inclusión, se ha hecho uso de los siguientes criterios de exclusión para facilitar la búsqueda de información, entre los que se incluyen:

- Estudios no publicados ni siquiera como preprints
- Artículos escritos en idiomas que no sean inglés o español
- Cartas al editor
- Artículos de revisión no sistemática, opiniones de experto, casos aislados y series de casos aisladas
- Artículos que no presenten un diseño claro o con algún problema de claridad o calidad en relación a los criterios de inclusión

## **RESULTADOS**

### **Descripción de los estudios seleccionados**

Durante el proceso de búsqueda de los estudios, se encontraron otras revisiones sistemáticas de sumo interés para el tema tratado, de las cuales se han incluido algunos estudios en este trabajo. En concreto, se utilizaron cuatro revisiones sistemáticas, en las que el proceso de selección de los estudios fue el siguiente:

En primer lugar, se partió de 11 estudios seleccionados en esta revisión sistemática (Das P, Samad N, Ahinkorah BO, Peprah P, Mohammed A, Seidu AA. Effect of Vitamin D deficiency on COVID-19 status: A systematic review. medRxiv. Preprint. 2020.12.01.20242313. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.12.01.20242313> ). De esos 11 estudios, se incluyeron en el presente trabajo 10 estudios, de acuerdo con los criterios de inclusión y se descartó 1 estudio.

De los 4 estudios que se seleccionaron para esta revisión (Nikniaz L, Akbarzadeh MA, Hosseinifard H, Hosseini MS. The impact of vitamin D supplementation on mortality rate and clinical outcomes of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. medRxiv. Preprint. 2021.01.04.21249219. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.04.21249219> ) se incluyeron en este trabajo esos 4 estudios, ya que todos cumplían los criterios de inclusión.

La siguiente revisión (Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020 Nov. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090> ) seleccionó un total de 27 estudios. En este trabajo, de esos 27 estudios, fueron incluidos 16, teniendo en cuenta los criterios de inclusión, y se excluyeron 11 estudios, es decir, aquellos que no los cumplieren o que fueron descartados por repetición en las anteriores revisiones.

Por último, de los 14 estudios que hacen referencia a la asociación de la vitamina D con pacientes COVID-19, que se presentan en esta revisión (Vyas N, Kurian SJ, Bagchi D, Manu MK, Saravu K, Unnikrishnan MK et al. Vitamin D in prevention and treatment of COVID-19: current perspective and future prospects. J Am Coll Nutr. 2020 Sep. Available from: <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1806758> ) se incluyeron 5 de ellos, excluyendo 9, por duplicación o porque presentaban ciertas discordancias con nuestros criterios de inclusión.

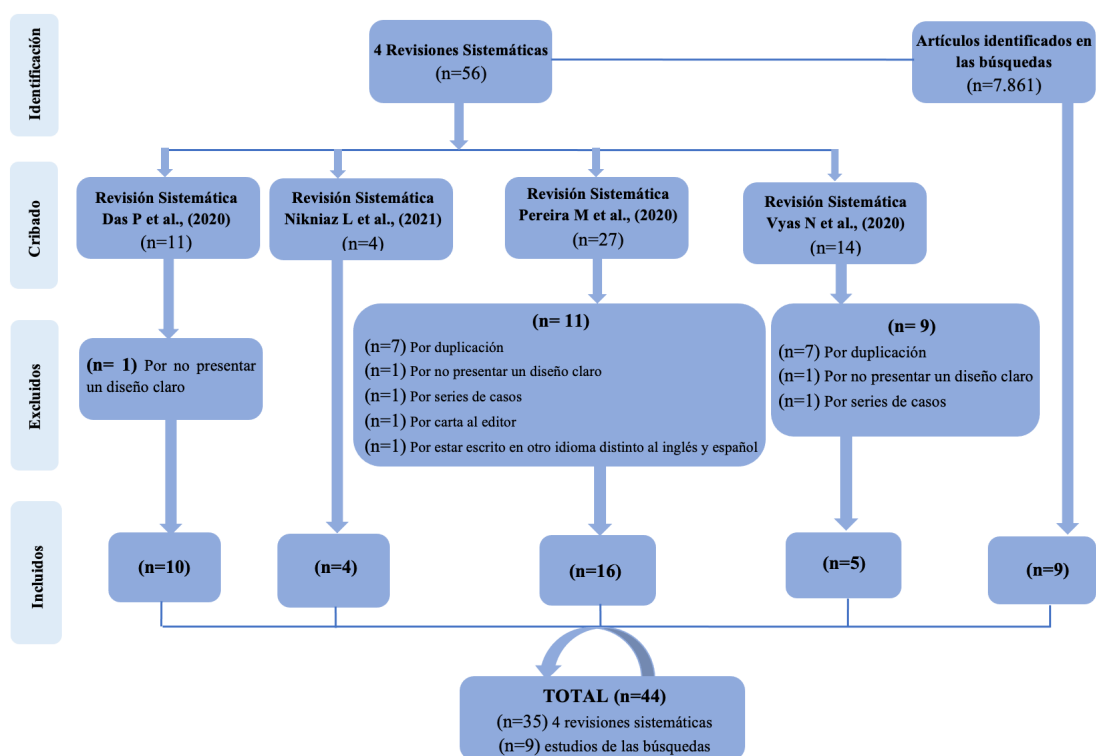
En total, de los 56 estudios disponibles entre las cuatro revisiones sistemáticas mencionadas anteriormente, 35 estudios fueron incluidos en este trabajo y se descartaron 21 estudios, por no cumplir los criterios de inclusión y de exclusión, o por estar duplicados.

Además de estos 35 estudios incluidos, obtenidos de las revisiones sistemáticas, se realizó otra búsqueda adicional propia, mediante un proceso riguroso, donde 7.861 artículos fueron identificados según los criterios de búsqueda, y se seleccionaron 9. Finalmente se eligieron para la realización de la presente revisión un total de 44 artículos. Los criterios de inclusión que se aplicaron tuvieron en cuenta que los artículos fueran en inglés y en español, realizados en humanos, tanto sanos, como en pacientes (es decir, personas que padecían la infección por SARS-CoV-2), que estuvieran publicados a partir del año 2020, que perteneciesen a revistas indexadas y que fuesen preprints. Los criterios de exclusión consistieron en, todos aquellos estudios que no estuviesen publicados (ni siquiera como preprints), artículos escritos en idiomas distintos al inglés o al español, todas las cartas al editor, artículos de revisión no sistemática, opiniones de expertos, casos aislados y series de casos aisladas. También fue motivo de exclusión, todos aquellos estudios que no presentaban un diseño claro o que tenían algún problema de claridad o calidad de acuerdo a los criterios de inclusión, y aquellos artículos que estaban repetidos entre ellos, en las revisiones sistemáticas.

En cuanto a los artículos elegidos para el desarrollo del trabajo, las búsquedas realizadas en las bases de datos se encuentran en la *Tabla 1*, de las cuales obtuvimos 9 estudios, el resto de los empleados en el desarrollo de este trabajo son sacados de las revisiones sistemáticas mencionadas anteriormente.

Con el fin de que se comprenda adecuadamente el proceso seguido para la búsqueda y selección de los estudios, se ha elaborado un flujo de trabajo del proceso de selección, detallado en la *Figura 1*.

Figura 1. Flujo de trabajo del proceso de selección de estudios.



Principalmente se han empleado revisiones sistemáticas de la literatura, estudios observacionales, estudios cuasi-experimentales y ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, dobles enmascarados, paralelos y retrospectivos. Los tipos de estudios empleados se recogen en el *Gráfico 1*.



Gráfico 1. Tipos de estudios empleados en la realización del trabajo.



Como se observa en el *Gráfico 1*, los estudios que se incluyen mayoritariamente en este trabajo, son estudios observacionales, encontrándose entre ellos algunos preprints, como se ha mencionado anteriormente. Por este motivo, se ha realizado el *Gráfico 2*, donde se reflejan los tipos de estudios observacionales incluidos que predominan en esta revisión.

Para ello, estos estudios observacionales, se han clasificado según el tipo (cohortes, casos y controles...), según su finalidad (en analíticos o descriptivos), según su seguimiento (en transversales o longitudinales) o según su secuencia temporal (en prospectivos o retrospectivos), entre otros.



*Gráfico 2. Tipos de estudios observacionales empleados en la realización del trabajo.*

## Características metodológicas e indicadores de calidad científica de los mismos

Tabla 3. Síntesis de artículos requeridos para la revisión.

ESTUDIOS	TIPO DE ESTUDIO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	AÑO DE PUBLICACIÓN
Possible association of vitamin D status with lung involvement and outcome in patients with COVID-19: a retrospective study	Cohortes	73	2020
Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection	Transversal	235	2020
Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients	Cohortes	185	2020
Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank	Transversal	348.598	2020
Low plasma 25 (OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study	Transversal	7.807	2020

<b>Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results</b>	<b>Cohortes</b>	<b>489</b>	<b>2020</b>
<b>Does serum vitamin D level affect COVID-19 infection and its severity?- A case-control study</b>	<b>Casos y Controles</b>	<b>142</b>	<b>2020</b>
<b>SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels</b>	<b>Transversal</b>	<b>191.779</b>	<b>2020</b>
<b>25-Hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2</b>	<b>Cohortes</b>	<b>107</b>	<b>2020</b>
<b>Vitamin D status and outcomes for hospitalized older patients with COVID-19</b>	<b>Cohortes</b>	<b>105</b>	<b>2020</b>
<b>Vitamin D and survival in COVID-19 patients: a quasi-experimental study</b>	<b>Cuasi-experimental</b>	<b>66</b>	<b>2020</b>
<b>Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: the GERIA-COVID quasi-experimental study</b>	<b>Cuasi-experimental</b>	<b>77</b>	<b>2020</b>
<b>Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomized, placebo-controlled, study (SHADE study)</b>	<b>Ensayo Clínico Aleatorizado y Controlado con Placebo</b>	<b>40</b>	<b>2020</b>

Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study	Ensayo Clínico Piloto, Paralelo, Aleatorizado y Doble enmascarado	76	2020
Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with Coronavirus-2019 (COVID-19)	Observacional Retrospectivo Multicéntrico	212	2020
Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19	Observacional Retrospectivo	42	2021
Vitamin D deficiency in critically ill patients diagnosed with COVID-19. Are we doing enough? A retrospective analysis of 226 patients	Transversal	226	2020
Vitamin D status, body mass index, ethnicity and COVID-19: Initial analysis of the first-reported UK Biobank COVID-19 positive cases (n 580) compared with negative controls (n 723)	Casos y Controles	1.303 ( casos positivos en COVID-19 (n 580) y controles negativos en COVID-19 (n 723))	2020

Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19	Observacional Retrospectivo	20	2020
Vitamin D status and seroconversion for COVID-19 in UK healthcare workers who isolated for COVID-19 like symptoms during the 2020 pandemic	Observacional Prospectivo	392	2020
Vitamin D deficiency and ARDS after SARS-CoV-2 infection	Cohortes	33	2020
Nutritional status of patients with COVID-19	Casos y Controles	50	2020
Interaction between age and vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection	Cohortes	80	2020
Association of vitamin D with the modulation of the disease severity in COVID-19	Casos y Controles	123 (casos positivos en COVID-19 (n 63) y controles negativos en COVID-19 (n 60))	2020
Factors associated with hospitalization and disease severity in a racially and ethnically diverse population of COVID-19 patients	Cohortes	689	2020
Impact of vitamin D deficiency on COVID-19- A prospective analysis from the CovILD Registry	Cohortes	109	2020

<b>Patterns of COVID-19 mortality and vitamin D: An Indonesian study</b>	<b>Cohortes</b>	<b>780</b>	<b>2020</b>
<b>Greater risk of severe COVID-19 in Black, Asian and Minority Ethnic populations is not explained by cardiometabolic, socioeconomic or behavioural factors, or by 25 (OH)- vitamin D status: study of 1326 cases from the UK Biobank</b>	<b>Cohortes</b>	<b>4.510 participantes (positivos en COVID-19 (n 1.326) y negativos en COVID-19 (n 3.184))</b>	<b>2020</b>
<b>Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence of two pandemics</b>	<b>Observacional Retrospectivo</b>	<b>186</b>	<b>2020</b>
<b>Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019</b>	<b>Ensayo Clínico Retrospectivo</b>	<b>241</b>	<b>2020</b>
<b>The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients</b>	<b>Observacional</b>	<b>-</b>	<b>2020</b>
<b>The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality</b>	<b>Transversal</b>	<b>-</b>	<b>2020</b>
<b>Evidence of protective role of Ultraviolet-B (UVB) radiation in reducing COVID-19 deaths</b>	<b>Observacional</b>	<b>6.524</b>	<b>2020</b>

Vitamin D and Inflammation: potential implications for severity of COVID-19	Observacional Longitudinal	-	2020
COVID-19 and vit-d: disease mortality negatively correlates with sunlight exposure	Observacional Descriptivo Transversal	64.553.275	2020
Vitamin D insufficiency and deficiency and mortality from respiratory diseases in a cohort of older adults: Potential for limiting the death toll during and beyond the COVID-19 pandemic?	Cohortes	9.940	2020
A cohort study to evaluate the effect of combination Vitamin D, Magnesium and Vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients	Cohortes	43	2020
Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study	Cohortes	191	2020
Low 25-Hydroxyvitamin D levels on admission to the Intensive Care Unit May predispose COVID-19 pneumonia patients to a higher 28-Day mortality risk: A pilot study on a Greek ICU cohort	Observacional Prospectivo Unicéntrico	30	2020

Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers	Observacional Prospectivo	154	2020
La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19	Casos y Controles	172	2020
High-Dose Cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study	Observacional Transversal Retrospectivo Multicéntrico	cohorte primaria (n 444) y cohorte de validación (n 542)	2020
Impact of serum 25 (OH) vitamin D level on mortality in patients with COVID-19 in Turkey	Observacional Retrospectivo	149	2021
Vitamin D status is associated with In-Hospital mortality and mechanical ventilation: A cohort of COVID-19 hospitalized patients	Cohortes	144	2021

## Contenido de los artículos

A continuación, se presentan los principales hallazgos de los estudios incluidos en esta revisión sistemática. Para ello, se ha elaborado la *Tabla 4*, donde se especifica el principal autor, el año de publicación del estudio, el país donde tuvo lugar dicho estudio, y los resultados más importantes obtenidos en ellos.



Además, para investigar más a fondo el posible vínculo existente entre la vitamina D y la COVID-19, se han estructurado tanto los estudios, como los resultados obtenidos, en función del principal resultado que ha sido evaluado, es decir, aquellos que hacen referencia a la mortalidad, gravedad e infección por SARS-CoV-2, y su relación con la deficiencia de vitamina D.

*Tabla 4. Principales hallazgos de los estudios incluidos en este trabajo.*

<b>Autores</b>	<b>Hallazgos Claves</b>	<b>País</b>	<b>Resultado Evaluado</b>
<b>Abrishami A et al., 2020</b>	<p>La deficiencia de vitamina D [25 (OH) D &lt;25 ng/ml] se asoció con un aumento significativo en el riesgo de mortalidad (índice de riesgo= 4,15; <math>p=0,04</math>).</p> <p>La probabilidad de muerte en pacientes con deficiencia de vitamina D fue del 34,6% frente al 6,4% en pacientes con niveles suficientes de vitamina D.</p>	Irán	Mortalidad
<b>Vassiliou AG et al., 2020</b>	<p>De los pacientes críticamente enfermos con neumonía relacionada con el SARS-CoV-2, el 20% presentaban insuficiencia de vitamina D y el 80% de los pacientes tenían deficiencia de vitamina D; ningún paciente mostró suficiencia de vitamina D.</p> <p>Los niveles medios de 25 (OH) D de los pacientes supervivientes a la COVID-19 fueron significativamente más altos que los de los no supervivientes por dicha enfermedad.</p>	Grecia	Mortalidad
<b>Daneshkhah A et al., 2020</b>	<p>Los pacientes con deficiencia de vitamina D, presentaban un aumento de los niveles de proteína C reactiva (PCR), lo que a su vez incrementa la probabilidad de desencadenar una tormenta de citocinas, y por lo tanto, la presencia de una COVID-19 más grave.</p>	10 países	Mortalidad

<b>Alipio MM, 2020</b>	Los niveles sanguíneos de vitamina D fueron estadísticamente significativos entre los resultados clínicos ( $p < 0,001$ ) y la probabilidad de tener un resultado clínico leve, en los pacientes infectados por SARS-CoV-2, aumenta cuando el nivel sérico de 25 (OH) D aumenta.	Filipinas	Infección
<b>Annweiler C et al., 2020</b>	El 82,5% de los participantes del grupo de intervención (aquellos que recibieron suplementos de vitamina D3 en bolo durante la COVID-19 o en el mes anterior) sobrevivieron a la infección por SARS-CoV-2, en comparación, con solo el 44,4% en el grupo de comparación (pacientes que no recibieron suplemento de vitamina D3) ( $p = 0,023$ ). La razón de riesgo totalmente ajustada para la mortalidad según la suplementación con vitamina D3 fue HR= 0,11 [IC del 95%: 0,03; 0,48] $p = 0,003$ .	Francia	Mortalidad y Gravedad
<b>Annweiler G et al., 2020</b>	La proporción de pacientes que experimentaron una COVID-19 grave fue menor en el Grupo 1 (pacientes en suplementación regular de vitamina D) 10,3%; en comparación, con el Grupo 3 (pacientes sin suplementación de vitamina D) 31,3%; $p = 0,047$ . Al igual que la mortalidad a los 14 días (6,9% en el Grupo 1, versus 31,3% en el Grupo 3; $p = 0,02$ ).	Francia	Mortalidad y Gravedad
<b>Angelidi AM et al., 2021</b>	Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 que tenían niveles séricos de 25 (OH) D $\geq 30$ ng/ml, presentaban tasas de mortalidad más bajas, en comparación con aquellos pacientes con niveles séricos de vitamina D $< 30$ ng/ml (9,2% frente al 25,3%; $p = 0,02$ ). Es decir, la 25 (OH) D se asoció significativamente, de forma inversa, con la mortalidad por coronavirus.	EE.UU.	Mortalidad
<b>Jain A et al., 2020</b>	La prevalencia de deficiencia de vitamina D en el Grupo A (pacientes asintomáticos con la COVID-19) fue del 43,95%, en comparación, con el Grupo B (pacientes con la COVID-19 gravemente enfermos que requerían ingreso en UCI) que fue	India	Mortalidad y Gravedad

	del 98,41%. Además, la tasa de letalidad fue del 21% (es decir, 19/90 pacientes murieron) entre los pacientes con deficiencia de vitamina D y el 3,1% (es decir, 2/64 pacientes murieron) entre los pacientes con niveles normales de vitamina D.		
<b>Rodríguez TA et al., 2020</b>	Los pacientes que fallecieron tenían niveles séricos menores de vitamina D, comparado con los pacientes que sobrevivieron. Presentando un riesgo 3.69 veces mayor de morir, aquellos pacientes que tenían niveles séricos de 25 (OH) D <8 ng/ml versus los que tenían niveles >8 ng/ml.	México	Mortalidad
<b>Baktash V et al., 2020</b>	Los niveles séricos de vitamina D en el grupo COVID-19 positivo, en general, fueron significativamente más bajos, en comparación, con los del grupo COVID-19 negativo (27 nmol/l vs. 52 nmol/l); ( $p=0,0008$ ).	Reino Unido	Infección
<b>Brenner H et al., 2020</b>	La mayoría de participantes presentaban insuficiencia o deficiencia de vitamina D, y esto se asoció con un incremento en 2.1 y 3.0 veces de la mortalidad por enfermedades respiratorias, comparado con los participantes que tenían niveles suficientes de vitamina D.	Alemania	Mortalidad
<b>Carpagnano GE et al., 2021</b>	Los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda relacionada con la COVID-19 y con una deficiencia grave de vitamina D, tenían una probabilidad de mortalidad del 50%, a diferencia de los que tenían unos niveles $\geq 10$ ng/ml, cuyo riesgo de mortalidad era del 5% ( $p=0,019$ ).	Italia	Gravedad
<b>Entrenas Castillo M et al., 2020</b>	Del total de pacientes infectados por SARS-CoV-2, 50 de ellos fueron tratados con calcifediol oral y uno requirió ingreso en UCI (2%); mientras que de 26 pacientes no tratados con calcifediol oral, 13 requirieron ingreso en UCI (50%).	España	Mortalidad
<b>Chuen WT et al., 2020</b>	Menos pacientes con la COVID-19, suplementados con una combinación de vitamina D, magnesio y vitamina B12 (DMB) que los	Singapur	Gravedad

	controles, requirieron inicio de terapia con oxígeno durante su hospitalización (17,6% vs. 61,5%; $p=0,006$ ).		
<b>Cuñat T et al., 2020</b>	Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 presentaban deficiencia de vitamina D, hipocalcemia e hipofosfatemia, y niveles elevados de PTH.	España	Infección
<b>Darling AL et al., 2020</b>	El estado de 25 (OH) D fue casi idéntico en los casos positivos por SARS-CoV-2 y en los controles negativos. No hubo diferencias por género, pero si mayor deficiencia de vitamina D y probabilidad de dar positivo por SARS-CoV-2 en personas obesas, y de raza negra, asiática o mixta.	Reino Unido	Infección
<b>D'Avolio A et al., 2020</b>	Se observaron niveles más bajos de 25 (OH) D (11,1 ng/ml) estadísticamente significativos ( $p=0,004$ ) en pacientes positivos para PCR de SARS-CoV-2, frente a los pacientes negativos (24,6 ng/ml).	Suiza	Infección
<b>Faniyi AA et al., 2020</b>	El 55% de la cohorte se había seroconvertido para la COVID-19, es decir, se detectó deficiencia de vitamina D en el 15,6% de los pacientes, sobretodo, en aquellos de raza negra, asiática o pertenecientes a minorías étnicas.	Reino Unido	Infección
<b>Faul JL et al., 2020</b>	Los pacientes con neumonía relacionada con el SARS-CoV-2 que tenían un nivel sérico basal de 25 (OH) D $<30$ nmol/ml, se asoció con una razón de riesgo (HR) para la intubación de 3,19 (IC del 95%: 1,05 a 9,7; $p=0,03$ ).	Irlanda	Infección
<b>Hastie CE et al., 2020</b>	La deficiencia de vitamina D tiene, de manera univariable, un efecto significativo sobre la infección por SARS-CoV-2, es decir, es más probable que las personas deficientes sean positivas [OR= 1,37; $p=0,011$ ]. Pero, la deficiencia de vitamina D no tiene un impacto	Reino Unido	Infección

	significativo en la infección por SARS-CoV-2 después de ajustar los factores de confusión.		
<b>Ilie PC et al., 2020</b>	Observaron la existencia de una correlación entre los niveles medios de vitamina D y el nº de casos de población con la COVID-19 por millón de habitantes en cada país, y entre los niveles medios de vitamina D y el nº de muertes causadas por la COVID-19 por millón de habitantes.	20 países europeos	Infección y Mortalidad
<b>Jae Hyoung I et al., 2020</b>	Las tasas de deficiencia de vitamina D fueron del 74% en el grupo con COVID-19 y del 43,3% en el grupo control. Es decir, la deficiencia de vitamina D fue la más prevalente, en el 76% y una deficiencia severa en el 24%.	Corea del Sur	Estado Nutricional
<b>Karahan S y Katkat F, 2021</b>	El nivel sérico medio de 25 (OH) D fue significativamente más bajo en pacientes con una COVID-19 grave-crítica, en comparación, con el de pacientes con una COVID-19-moderada ( $10,1 \pm 6,2$ frente a $26,3 \pm 8,4$ ng/ml, respectivamente, $p < 0,001$ ). La insuficiencia de vitamina D fue del 93,1% en pacientes con una COVID-19 grave-crítica.  Una proporción significativamente mayor de pacientes fallecidos tenían deficiencia de vitamina D, comparado, con los pacientes supervivientes (92,8% frente a 48,8%; $p < 0,001$ ).	Turquía	Gravedad y Mortalidad
<b>Kaufman HW et al., 2020</b>	La tasa de positividad del SARS-CoV-2 fue menor en los pacientes con valores de 25 (OH) D adecuados (30-34 ng/ml) (8,1%), que en los pacientes con deficiencia (<20 ng/ml) (12,5%) [diferencia 35%; $p < 0,001$ ].  La tasa de positividad del SARS-CoV-2 fue menor en los pacientes con valores de 25 (OH) D $\geq 55$ ng/ml (5,9%) que en pacientes con valores adecuados [diferencia 27%; $p < 0,001$ ].	EE.UU.	Infección

<b>Laird E et al., 2020</b>	Las regiones que presentaban niveles medios más bajos de vitamina D, tenían un mayor número de casos de la COVID-19 y mayores tasas de mortalidad debido a la infección por SARS-CoV-2.	12 países europeos	Gravedad
<b>Lansiaux É et al., 2020</b>	La exposición a la luz solar puede tener un efecto protector contra la mortalidad por COVID-19, con un valor de $p= 1,532 \times 10^{-32}$ .	Francia	Mortalidad
<b>Lau FH et al., 2020</b>	El 75% de los pacientes tenían insuficiencia de vitamina D, en progresión y gravedad significativas de la COVID-19.	EE.UU.	Gravedad
<b>Ling SF et al., 2020</b>	La terapia de refuerzo con colecalciferol en dosis altas, administrada en pacientes hospitalizados agudos con la COVID-19, se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad, independientemente de los niveles basales de 25 (OH) D sérica.	Reino Unido	Mortalidad
<b>Macaya F et al., 2020</b>	La deficiencia de vitamina D predecía un mayor riesgo de desarrollar una COVID-19 grave, después de ajustar por edad, sexo, obesidad, enfermedad cardíaca y enfermedad renal [OR 3,2 (IC del 95%: 0,9-11,4); $p= 0,07$ ].	España	Gravedad
<b>Maghbooli Z et al., 2020</b>	El curso de la infección por SARS-CoV-2 fue más grave y prevalente en los pacientes con deficiencia de vitamina D, comparado, con los pacientes con suficiencia de vitamina D (77,2% frente a 63,6%).	Irán	Gravedad
<b>Mardani R et al., 2020</b>	Se detectó la presencia de alteraciones significativas en los niveles de vitamina D, concentraciones de enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) en pacientes con la COVID-19 confirmada. Además, se asoció que la deficiencia de uno de estos marcadores contribuye al pronóstico y gravedad de dicha enfermedad.	Irán	Gravedad

<b>Meltzer DO et al., 2020</b>	Los pacientes con probable estado deficiente de vitamina D en el momento de la prueba del SARS-CoV-2 presentaban un mayor riesgo relativo de dar positivo por coronavirus (riesgo relativo [RR]= 1,77; IC del 95%: 1,12-2,81; $p= 0,02$ ) comparado, con pacientes que tenían un estado suficiente en dicho momento, para una tasa media estimada en el grupo deficiente del 21,6% frente al 12,2% en el grupo suficiente.	EE.UU.	Infección
<b>Mendy A et al., 2020</b>	En los pacientes infectados por SARS-CoV-2 se encontraron como factores graves de la enfermedad COVID-19, no informados previamente, la deficiencia de vitamina D, la hipercolesterolemia pura, la osteoartritis y la anemia.	EE.UU.	Gravedad
<b>Merzon E et al., 2020</b>	El nivel medio de vitamina D en plasma fue significativamente más bajo entre los pacientes que dieron positivo que negativo para SARS-CoV-2 [19 ng/ml frente a 20,55 ng/ml].	Israel	Infección
<b>Moozhipurath RK et al., 2020</b>	Un aumento unitario en el índice ultravioleta (UVI) puede mejorar las muertes por la COVID-19 en un 1,2% y la tasa de letalidad en un 1%.	Alemania	Mortalidad
<b>Pizzini A et al., 2020</b>	Se observó un eje parathormona (PTH)-deficiencia de vitamina D alterado, en la fase de recuperación, de los pacientes que padecían una COVID-19 más grave.	Austria	Gravedad
<b>Radujkovic A et al., 2020</b>	La deficiencia de vitamina D se asoció con un mayor riesgo de muerte (HR [Hazard Ratio]= 14,73; $p<0,001$ ).	Alemania	Mortalidad
<b>Raharusuna P et al., 2020</b>	La mayoría de los casos de muerte por la COVID-19 eran hombres o personas mayores, y tenían una afección preexistente y un nivel sérico medio de vitamina D por debajo de lo normal.	Indonesia	Mortalidad

<b>Raisi- Estabragh Z et al., 2020</b>	De los participantes que dieron positivo en SARS-CoV-2 la mayoría eran hombres, con niveles séricos de 25 (OH) D más bajos y de raza negra, asiática o pertenecientes a minorías étnicas.	Reino Unido	Gravedad
<b>Rastogi A et al., 2020</b>	Se observó que los pacientes con deficiencia de vitamina D infectados por SARS-CoV-2, a los que se administró suplementos de colecalciferol en dosis altas, se volvieron ARN del SARS-CoV-2 negativo con una disminución del fibrinógeno significativa.	India	Infección
<b>De Smet D et al., 2020</b>	El período de máxima infección por SARS-CoV-2 coincidió con aquel en el que, los niveles de vitamina D son más bajos y hay tasas más altas de deficiencia de vitamina D, con hombres (48,6%) notablemente más afectados que las mujeres (42,5%); $p < 0,05$ .	Bélgica	Gravedad
<b>Jia-Kui S et al., 2020</b>	Se encontró que los pacientes infectados por SARS-CoV-2 presentaban una alta incidencia de hipocalcemia, hecho que se asoció con la presencia de deficiencia de vitamina D y parathormona (PTH) desequilibrados en la fase aguda de la COVID-19 de estos pacientes.	China	Gravedad
<b>Kun Y et al., 2020</b>	Los niveles séricos de 25 (OH) D en pacientes con la COVID-19 (55,6 nmol/l) fueron estadísticamente más bajos que en los controles sanos (71,8 nmol/l). Además, los niveles séricos de 25 (OH) D en los casos graves/críticos de la enfermedad (38,2 nmol/l) fueron estadísticamente más bajos que en los casos leves/moderados (56,6 nmol/l).	China	Gravedad
<b>Fei Z et al., 2020</b>	La edad avanzada, los niveles de dímero D elevados al ingreso y una puntuación SOFA más alta, se identificaron como factores de riesgo de muerte en pacientes con la COVID-19.	China	Mortalidad



## DISCUSIÓN

Después de analizar los resultados evaluados y los hallazgos más importantes que han sido obtenidos a través de los diferentes estudios incluidos en esta revisión, se han encontrado algunos resultados comunes entre ellos.

En primer lugar, se ha encontrado la existencia de una asociación entre la deficiencia de vitamina D y un mayor riesgo de letalidad por COVID-19, además, de una evolución más grave de la enfermedad. Algunos estudios muestran que, los pacientes que presentan niveles mayores de vitamina D, se asocian con una menor probabilidad de muerte por SARS-CoV-2 y menores casos por COVID-19, al contrario ocurre con los que tienen niveles muy bajos de dicho nutriente. Es decir, existe una correlación entre los niveles medios de vitamina D y el número de casos de COVID-19 y entre el número de muertes por coronavirus. También, los pacientes que han sobrevivido a la infección por SARS-CoV-2 tenían unos niveles séricos de 25 (OH) D mayores que los no sobrevivientes. Otros estudios, han revelado la presencia predominante de niveles deficientes e insuficientes de vitamina D en la mayoría de los pacientes y la ausencia de niveles suficientes, estando estos vinculados con mayores tasas de mortalidad en dichos pacientes. Algunos de ellos, presentaban también, insuficiencia respiratoria aguda y requerían tratamiento en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Con estos datos, se ha propuesto que la deficiencia de vitamina D potenciaría un riesgo de mortalidad significativamente mayor, pudiendo ser un marcador de mal pronóstico para este tipo de pacientes, y sugiriendo que un posible tratamiento de esta deficiencia, podría mejorar los resultados de la enfermedad. (1), (4), (7), (10), (11), (14), (28), (30), (34), (61), (67), (68), (69).

Entre los estudios incluidos, se ha encontrado que, tener unos niveles adecuados de vitamina D, está relacionado con una disminución de la proporción de pacientes con deterioro clínico y de la probabilidad de requerir soporte de oxígeno. Junto a este hecho se suma que los pacientes infectados por SARS-CoV-2 tienen mayor probabilidad de presentar un resultado clínico leve, cuando el nivel sérico de 25 (OH) D aumenta. (3), (12), (48).

Con respecto a la gravedad e infección por SARS-CoV-2, hay que destacar la existencia de un vínculo entre la deficiencia e insuficiencia de vitamina D y la COVID-19 grave. En ciertos estudios se ha visto que, la insuficiencia de vitamina D favorece la gravedad de la infección por el nuevo coronavirus, gracias a dos características; la primera, los efectos protrombóticos y la segunda, la alteración de la respuesta inmune que se desencadenan, como consecuencia de esta infección. La desregulación inmunológica es una característica clave de la COVID-19 grave. Por este motivo, el objetivo de restaurar el equilibrio inmunológico para prevenir la tormenta de citocinas hiperinflamatorias, sería una estrategia válida para combatir la gravedad de la enfermedad. Entre estos datos, se han descubierto ciertos marcadores, algunos no informados previamente, que contribuyen al pronóstico y gravedad de la enfermedad, entre ellos se encuentran: alteraciones significativas en los niveles de vitamina D, concentraciones de enzima convertidora de angiotensina (ECA), la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR), la presencia de hipercolesterolemia, osteoartritis, anemia, hipofosfatemia, niveles elevados de parathormona (PTH), alta incidencia de hipocalcemia y la presencia de un eje PTH-deficiencia de vitamina D alterado, observado en la fase de recuperación de los pacientes que padecían una COVID-19 más grave. (13), (31), (40), (43), (44), (46), (50), (52), (60), (65).

Si hablamos de suplementación, entre los estudios se ha visto que, la administración en altas dosis de calcifediol o 25-hidroxivitamina D3 oral, o de colecalciferol o vitamina D3 oral en pacientes hospitalizados por padecer COVID-19 grave, se ha vinculado con una reducción significativa del riesgo de mortalidad, una disminución del riesgo de infección respiratoria y de la necesidad de tratamiento en UCI. Además, en algunos de ellos que presentaban deficiencia de vitamina D y que estaban infectados por SARS-CoV-2, la indicación de estos suplementos supuso ciertos beneficios para la infección, ya que, las personas con una COVID-19 grave presentan mayor tasa de deficiencia de vitamina D, que las que tienen una forma leve de la enfermedad. Por este motivo, la suplementación con vitamina D en personas con riesgo de sufrir déficit o en los que se ha demostrado que tienen deficiencia, puede ayudar a aliviar el impacto de la infección por SARS-CoV-2. (21), (32), (42), (45), (55), (57).

Por otro lado, estudios que realizaron una comparación rigurosa entre pacientes infectados por el nuevo coronavirus suplementados con colecalciferol o vitamina D3 oral y pacientes no suplementados, los primeros presentaron mayor tasa de supervivencia a la infección, junto con una COVID-19 menos grave y una menor mortalidad. (5), (6).

Otro asunto que ha sido mencionado repetidas veces entre los resultados de los estudios, es el posible papel protector de la radiación UVB o la exposición a la luz solar, frente a la mortalidad por COVID-19, debido a su efecto sobre la mitigación o reducción de las muertes por coronavirus y la tasa de letalidad. (39), (53).

Algunos estudios, han establecido como posibles factores de riesgo de muerte en pacientes con la COVID-19, ciertos indicadores, que a su vez se superponen con el riesgo de deficiencia de vitamina D, como pueden ser: (8), (15), (22), (24), (62), (63), (65).

- Personas mayores o de edad avanzada
- Sexo masculino
- Personas con afecciones preexistentes, tales como la obesidad, la diabetes, la hipertensión, enfermedades cardiovasculares, etc.
- Personas de raza negra, asiática o pertenecientes a minorías étnicas, etc.
- Niveles de dímero D elevados al ingreso
- Puntuación SOFA más alta

Por último, la tasa de positividad del SARS-CoV-2 es menor en pacientes que presentan valores séricos de 25 (OH) D adecuados, que en aquellos que tienen deficiencia de vitamina D. Además, si en el momento en que se realiza la prueba “Reacción en Cadena de la Polimerasa” (PCR) para comprobar si se es positivo o negativo en SARS-CoV-2, estos pacientes tienen un estado deficiente de vitamina D, tendrán mayor riesgo de dar positivo, que si tienen un estado suficiente en ese mismo momento. Algunos pacientes que presentaban neumonía relacionada con el SARS-CoV-2, progresaron a SDRA (Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda), y requirieron, por lo tanto, la necesidad de intubación y ventilación mecánica. También, en ciertos estudios, se detectaron niveles séricos de 25 (OH) D más bajos en el momento del ingreso de los

pacientes anteriormente mencionados, al compararlo con pacientes de las mismas características, pero que tenían una neumonía menos grave, y que no progresaron a SDRA. (35), (49), (64).

Por ello, asociaron los bajos niveles séricos de 25 (OH) D con la progresión de la enfermedad COVID-19 grave y el desarrollo de SDRA en algunos de los pacientes infectados por SARS-CoV-2. (23)

## **CONCLUSIONES**

- Se ha observado la existencia de una correlación entre la deficiencia de vitamina D y un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19, siendo más probable que los pacientes que presentan unos niveles séricos medios de 25 (OH) D más bajos, tengan mayor probabilidad de morir, más afecciones del tracto respiratorio, peor curso y gravedad de la infección y tasas más altas de ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) a consecuencia de la enfermedad.
- Existen numerosos indicios que apuntan a que la hipovitaminosis D puede ser considerada como un posible factor de mal pronóstico, que determina el curso de la infección y la gravedad de la enfermedad por coronavirus.
- Es posible que exista una disminución del deterioro clínico y una mayor probabilidad de presentar un resultado clínico leve en aquellos pacientes infectados por SARS-CoV-2 cuando sus niveles séricos de 25 (OH) D son adecuados.
- Hasta el momento, conocidos los datos actuales y la relativa seguridad de los suplementos de vitamina D, parece coherente proponer su uso, sobretodo en aquellas personas en riesgo de sufrir un déficit, ya que podría ser una medida coadyuvante y/o preventiva en la actual pandemia.
- Es necesaria una mayor investigación para determinar cuál es la cantidad de referencia o la dosis necesaria de administración específica de suplementos de vitamina D para aliviar el impacto de la infección por el SARS-CoV-2.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abrishami A, Dalili N, Mohammadi Torbati P, Asgari R, Arab-Ahmadi M, Behnam B, et al. Possible association of vitamin D status with lung involvement and outcome in patients with COVID-19: retrospective study. *Eur J Nutr.* 2020 Oct;60:2249-2257. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02411-0>
2. Aleta A, Martín-Corral D, Pastore y Piontti A, Ajelli M, Litvinova M, Chinazzi M, et al. Modeling the impact of social distancing, testing, contact tracing and household quarantine on second-wave scenarios of the COVID-19 epidemic. *medRxiv. Preprint.* 2020.05.06.20092841; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092841>
3. Alipio MM. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). Department of Radiologic Technology College of Allied Health Sciences. Preprint research paper. 2020 Apr. Available from: [https://www.essentialnutrition.com.br/media/artigos/vitamina-d3/5-Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes.pdf](https://www.essentialnutrition.com.br/media/artigos/vitamina-d3/5-Vitamin-D-Supplementation-Could-Possibly-Improve-Clinical-Outcomes.pdf)
4. Angelidi AM, Belanger MJ, Lorinsky MK, Karamanis D, Chamorro-Pareja N, Ognibene J, et al. Vitamin D status is associated with In-Hospital mortality and mechanical ventilation: A cohort of COVID-19 hospitalized patients. *Mayo Clin Proc.* 2021 Apr;96(4):875-886. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834253/>
5. Annweiler C, Hanotte B, Grandin de L'Eprevier C, Sabatier JM, Lafaie L, Célarier T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *The J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 Nov;204:105771. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105771>
6. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: The GERIA-COVID quasi-experimental

- study. *Nutrients*. MDPI. 2020 Nov;12(11):3377 Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12113377>
7. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van Den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalized older patients with COVID-19. *Postgrad Med J*. 2020 Aug;postgradmedj-2020-138712. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138712>
  8. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Aug;105(8):2752-2761. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa346>
  9. Bergman P, Norlin AC, Hansen S, Rekha RS, Agerberth B, Björkhem-Bergman L et al. Vitamin D<sub>3</sub> supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMJ Open*. 2012;2:e001663. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001663>
  10. Brenner H, Holleczeck B, Schöttker B. Vitamin D insufficiency and deficiency and mortality from respiratory diseases in a cohort of older adults: Potential for limiting the death toll during and beyond the COVID-19 pandemic?. *Nutrients*. MDPI. 2020 Aug;12(8):2488. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12082488>
  11. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(4):765-771. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x>
  12. Chuen WT, Liam PH, Shirin K, Benjamin PZC, Yii ET, Siew YT, et al. A cohort study to evaluate the effect of combination Vitamin D, Magnesium and Vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients. medRxiv. Preprint. 2020.06.01.20112334. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.01.20112334>
  13. Cuñat T, Ojeda A, Calvo A. Vitamin D deficiency in critically ill patients diagnosed with COVID-19. Are we doing enough? A retrospective analysis

- of 226 patients. Research Square. Preprint. 2020. Available from: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-30390/v1/a5344552-7e89-4c3e-a1b9-fe606dec6a79.pdf>
14. Daneshkhah A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients. medRxiv. Preprint. 2020.04.08.20058578. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>
  15. Darling AL, Ahmadi KR, Ward KA, Harvey NC, Alves AC, Dunn-Walters DK, et al. Vitamin D status, body mass index, ethnicity and COVID-19: Initial analysis of the first-reported UK Biobank COVID-19 positive cases (*n* 580) compared with negative controls (*n* 723). medRxiv. Preprint. 2020.04.29.20084277. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20084277>
  16. Das P, Samad N, Ahinkorah BO, Peprah P, Mohammed A, Seidu AA. Effect of Vitamin D deficiency on COVID-19 status: A systematic review. medRxiv. Preprint. 2020.12.01.20242313. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.12.01.20242313>
  17. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence of two pandemics. medRxiv. Preprint. 2020.05.01.20079376. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20079376>
  18. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. Immunology. 2011 Oct;134(2):123-139. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x>
  19. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. Nutrients. MDPI. 2020;12(5):1359. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12051359>
  20. Ebadi M, Montano-Loza AJ. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. Eur J Clin Nutr. 2020;74:856-859. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0661-0>
  21. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. "Effect of calcifediol treatment and

- best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 Oct;203:105751. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>
22. Faniyi AA, Lugg ST, Faustini SE, Webster C, Duffy JE, Hewison M, et al. Vitamin D status and seroconversion for COVID-19 in UK healthcare workers who isolated for COVID-19 like symptoms during the 2020 pandemic. *medRxiv. Preprint.* 2020.10.05.20206706. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.10.05.20206706>
23. Faul JL, Kerley CP, Love B, O'Neill E, Cody C, Tormey W, et al. Vitamin D deficiency and ARDS after SARS-CoV-2 infection. *Ir Med J.* 2020;113(5):84. Available from: <https://hdl.handle.net/10779/rcsi.13109720.v1>
24. Fei Z, Ting Y, Ronghui D, Guohui F, Ying L, Zhibo L, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020 Mar; 395(10229):1054-1062. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
25. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-Hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):384-390. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/414815>
26. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients. MDPI.* 2020 Apr;12(4):988. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
27. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):561-565. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.050>
28. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res.*



- 2020;32:1195-1198. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
29. Jae Hyoung I, Young Soo J, Jihyeon B, Moo-Hyun C, Hea Yoon K, Jin-Soo L. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov;100:390-393. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.018>
30. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep.* 2020 Nov;10(1):20191. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z>
31. Jia-Kui S, Wen-Hao Z, Lei Z, Ying L, Jing-Jing L, Xiao-Hua K, et al. Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Aging (Albany NY).* 2020 Jun;12(12):11287-11295. Available from: <https://doi.org/10.18632/aging.103526>
32. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. 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.* 2021 May;9(5):276-292. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6)
33. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: Systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013 Jul;136:321-329. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.11.017>
34. Karahan S, Katkat F. Impact of serum 25 (OH) vitamin D level on mortality in patients with COVID-19 in Turkey. *J Nutr Health Aging.* 2021;25(2):189-196. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1479-0>
35. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLOS ONE.* 2020;15(9):e0239252. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>
36. Kun Y, Fen T, Xin L, Benjamin AS, Meiqiu D, Guangyi H, et al. Does serum vitamin D level affect COVID-19 infection and its severity?-A Case-Control

- study. J Am Coll Nutr. 2020 Oct. Available from: <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1826005>
37. Laird E, Kenny RA. Vitamin D deficiency in Ireland-implications for COVID-19. Results from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). 2020 April. Available from: [https://tilda.tcd.ie/publications/reports/pdf/Report\\_Covid19VitaminD.pdf](https://tilda.tcd.ie/publications/reports/pdf/Report_Covid19VitaminD.pdf)
38. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and Inflammation: potential implications for severity of COVID-19. Ir Med J. 2020 May;113(5):81. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/341234461\\_Vitamin\\_D\\_and\\_Inflammation\\_Potential\\_Implications\\_for\\_Severity\\_of\\_Covid-19](https://www.researchgate.net/publication/341234461_Vitamin_D_and_Inflammation_Potential_Implications_for_Severity_of_Covid-19)
39. Lansiaux É, Pébaÿ PP, Picard JL, Forget J. Covid-19 and vit-d: disease mortality negatively correlates with sunlight exposure. Spat Spatiotemporal Epidemiol. 2020 Nov;35:100362. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sste.2020.100362>
40. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, et al. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. medRxiv. Preprint. 2020.04.24.20075838. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20075838>
41. Leung K, Wu JT, Liu Di, Leung GM. First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment. The Lancet. 2020 Apr;395(10233):1382-1393. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30746-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30746-7)
42. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong MF, et al. High-Dose Cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with COVID-19: a cross-sectional multi-centre observational study. Nutrients. MDPI. 2020 Dec;12(12):3799. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12123799>
43. Macaya F, Espejo Paeres C, Valls A, Fernández-Ortiz A, González del Castillo J, Martín-Sánchez FJ, et al. Interaction between age and vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection. Nutr Hosp. 2020;37(5):1039-1042. Available from: <https://dx.doi.org/10.20960/nh.03193>

44. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020 Sep;15(9):e0239799. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239799>
45. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Inserra F, Ferder L, Manucha W. El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisorio para prevenir o tratar la infección por COVID-19. *Clin Investig Arterioscler*. 2020 Nov-Dec;32(6):267-277. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.05.003>
46. Mardani R, Alamdary A, Mousavi Nasab SD, Gholami R, Ahmadi N, Gholami A. Association of vitamin D with the modulation of the disease severity in COVID-19. *Virus Res*. 2020 Nov;289:198148. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198148>
47. Martineau AR, Forouhi NG. Vitamin D for COVID-19: a case to answer?. *The Lancet Diabetes Endocrinology*. 2020 Sep;8(9):735-736. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30268-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30268-0)
48. Martínez González MA, Martín Calvo N. ¿Previene la vitamina D la COVID-19? Todavía no lo sabemos. *The Conversation*. Diciembre de 2020. Disponible en: <https://theconversation.com/previene-la-vitamina-d-la-covid-19-todavia-no-lo-sabemos-151964>
49. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019722. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2770157>
50. Mendy A, Apewokin S, Wells AA, Morrow AL. Factors associated with hospitalization and disease severity in a racially and ethnically diverse population of COVID-19 patients. *medRxiv*. Preprint. 2020.06.25.20137323. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.25.20137323>
51. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, et al. Low plasma 25 (OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J*.

- 2020 Jul;287(17):3693-3702. Available from: <https://doi.org/10.1111/febs.15495>
52. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog.* 2020 Sep;16(9):e1008874. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008874>
53. Moozhipurath RK, Kraft L, Skiera B. Evidence of protective role of Ultraviolet-B (UVB) radiation in reducing COVID-19 deaths. *Sci Rep.* 2020 Oct;10:17705. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74825-z>
54. Mun-Keat L. Covid-19: Is a second wave hitting Europe?. *BMJ.* 2020 Oct;371:m4113. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4113>
55. Márquez-Salinas A, Fermín-Martínez CA, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, Guerra EC, Campos-Muñoz A, et al. Adaptive metabolic and inflammatory responses identified using accelerated aging metrics are linked to adverse outcomes in severe SARS-CoV-2 infection. *medRxiv. Preprint.* 2020.11.03.20225375. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.11.03.20225375>
56. Nikniaz L, Akbarzadeh MA, Hosseini H, Hosseini MS. The impact of vitamin D supplementation on mortality rate and clinical outcomes of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv. Preprint.* 2021.01.04.21249219. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.04.21249219>
57. Nogue X, Ovejero D, Quesada-Gomez JM, Bouillon R, Arenas D, Pascual J, et al. Calcifediol treatment and COVID-19-related outcomes. *Redacción Médica. Preprint research paper.* Available from: <https://www.redaccionmedica.com/contenido/images/SSRN-id3771318.pdf>
58. Panarese A, Shahini E. Letter: Covid-19, and vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(10):993-995. Available from: <https://doi.org/10.1111/apt.15752>
59. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020 Nov. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>

60. Pizzini A, Aichner M, Sahanic S, Böhm A, Egger A, Hoermann G, et al. Impact of vitamin D deficiency on COVID-19-A prospective analysis from the CovILD Registry. *Nutrients*. MDPI. 2020 Sep;12(9):2775. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12092775>
61. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients*. MDPI. 2020 Sep;12(9):2757. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12092757>
62. Raharusuna P, Priambada S, Budiarti C, Agung E, Budi C. Patterns of COVID-19 mortality and Vitamin D: An Indonesian study. Preprint research paper. 2020 Apr 26; Available from: <https://scholar.google.com/scholar?hl=en&q=%0A+Raharusun%2C+P.+%2C+%0A+S.+Priambada+%2C+%0A+C.+Budiarti+%2C+%0A+E.+Agung+%2C+and+%0A+C.+Budi+.+2020.+Patterns+of+COVID-19+mortality+and+vitamin+D%3A+An+indonesian+study.+Available+at+SSRN>
63. Raisi-Estabragh Z, McCracken C, Bethell MS, Cooper J, Copper C, Caulfield MJ, et al. Greater risk of severe COVID-19 in Black, Asian and Minority Ethnic populations is not explained by cardiometabolic, socioeconomic or behavioural factors, or by 25 (OH)-vitamin D status: study of 1326 cases from the UK Biobank. *J Public Health (Oxf)*. 2020 Sep;42(3):451-460. Available from: <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa095>
64. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomized, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate Medical Journal*. BMJ. 2020 Nov. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139065>
65. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RA. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity-plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J Intern Med*. 2021 Jan;289(1):97-115. Available from: <https://doi.org/10.1111/joim.13149>
66. Richardson DP, Lovegrove JA. Nutritional status of micronutrients as a possible and modifiable risk factor for COVID-19: a UK perspective. *British*

- Journal of Nutrition. Cambridge University Press; 2021;125(6):678-684.  
Available from: <https://doi.org/10.1017/S000711452000330X>
67. Rodríguez TA, Montelongo MEA, Martínez-Cuazitl A, Puente NAV, Reyes PRA. La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. Rev Sanid Milit Mex. 2020;74(1-2). Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/93773>
68. Vanegas-Cedillo PE, Bello-Chavolla OY, Ramírez-Pedraza N, Rodríguez Encinas B, Pérez Carrión CI, Jasso Ávila MI, et al. Serum vitamin D levels are associated with increased COVID-19 severity and mortality independent of visceral adiposity. medRxiv. Preprint. 2021.03.12.21253490. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.03.12.21253490>
69. Vassiliou AG, Jahaj E, Pratikaki M, Orfanos SE, Dimopoulou I, Kotanidou A. Low 25-Hydroxyvitamin D levels on admission to the Intensive Care Unit May predispose COVID-19 pneumonia patients to a higher 28-Day mortality risk: A Pilot Study on a Greek ICU Cohort. Nutrients. MDPI. 2020 Dec;12(12):3773. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12123773>
70. Vyas N, Kurian SJ, Bagchi D, Manu MK, Saravu K, Unnikrishnan MK et al. Vitamin D in prevention and treatment of COVID-19: current perspective and future prospects. J Am Coll Nutr. 2020 Sep. Available from: <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1806758>
71. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment?. The Lancet Rheumatology. 2020 Jul;2(7):e428-e436. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30120-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30120-X/fulltext)