



# Vitamina D, sus posibles efectos en la función inmune y la respuesta ante la COVID-19: una revisión sistemática exploratoria

*Vitamin D, possible effects on immune function and response to SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: A scoping review*

*Vitamina D, seus possíveis efeitos na função imunológica e na resposta ao COVID-19: uma revisão sistemática exploratória*

Daniel Armando Niño<sup>1\*</sup>, Mercedes Mora-Plazas<sup>1,2</sup>, Elpidia Poveda<sup>1</sup>

Recibido: 9 de marzo de 2021. Aceptado para publicación: 11 de marzo de 2021.

Publicado en línea: 18 de marzo de 2021.

<https://doi.org/10.35454/rncm.v4n3.278>

## Resumen

La enfermedad causada por el coronavirus descubierto más recientemente (COVID-19), induce una respuesta inmune innata rápida y bien coordinada, considerada como la primera línea de defensa contra la infección viral. El objetivo de esta revisión es presentar el estado de la literatura en relación con la vitamina D, el sistema inmune y la COVID-19 sobre artículos publicados en los últimos 10 años hasta el mes de septiembre del 2020. Varias hipótesis describen los mecanismos en los que la vitamina D reduce el riesgo de infecciones ocasionadas por distintos microorganismos. También se ha descrito que la deficiencia de este micronutriente altera negativamente la respuesta inmune ante patógenos. El estado de la literatura científica publicada hasta el mes de septiembre del 2020, respecto a la vitamina D y función inmune en la infección por SARS-CoV-2, ratifica la importancia de mantener los niveles apropiados de vitamina D antes, durante y después de la COVID-19. Adecuados niveles de este micronutriente antes de esta enfermedad infecciosa se asocian con menores tasas de contagio; durante la enfermedad predicen mejores resultados en todos los grupos etarios; y después de la enfermedad

## Summary

The disease caused by the most recently discovered coronavirus (COVID-19), is capable of eliciting a rapid and well-coordinated innate immune response, considered as the first line of defense against viral infection. The aim of this review was to present the state of the literature in relation to vitamin D, immune system and COVID-19 up to September 2020. Several hypotheses describe the mechanisms in which vitamin D reduces the risk of infections caused by different microorganisms. It has also been described that deficiency of this micronutrient negatively alters the immune response to pathogens. The state of the scientific literature published until September 2020 regarding vitamin D and immune function in SARS-CoV-2 infection, confirms the importance of maintaining adequate vitamin D levels before, during and after COVID-19. Adequate levels of this micronutrient prior to this infectious disease are associated with lower rates of infection; during the disease they predict better outcomes in all age groups; after the disease they may be associated with lower rates of reinfection of latent viruses. Basic recommendations for maintaining normal vitamin D concentrations need to be promoted as a priority and should

## Resumo

A doença causada pelo coronavírus mais recentemente descoberto (COVID-19), induz uma resposta imune inata rápida e bem coordenada, considerada como a primeira linha de defesa contra a infecção viral. O objetivo desta revisão é apresentar o estado da literatura em relação à vitamina D, ao sistema imunológico e ao COVID-19 em artigos publicados nos últimos 10 anos até setembro de 2020. Várias hipóteses descrevem os mecanismos pelos quais a vitamina D reduz o risco de infecções causadas por diferentes microrganismos. Também foi descrito que a deficiência deste micronutriente altera negativamente a resposta imune a patógenos. O estado da literatura científica publicada até setembro de 2020 com respeito à vitamina D e da função imunológica na infecção por SARS-CoV-2, confirma a importância de manter níveis adequados de vitamina D antes, durante e após a COVID-19. Níveis adequados deste micronutriente antes dessa doença infecciosa estão associados a taxas mais baixas de infecção; durante a doença, eles predizem melhores resultados em todas as faixas etárias; após a doença, eles podem estar associados a taxas mais baixas de reinfeção de vírus latentes. É necessário



podrían asociarse con menores tasas de reinfección de virus latentes. Es necesario que, de manera prioritaria, se promuevan recomendaciones básicas para mantener concentraciones normales de vitamina D, las cuales deberán ir enfocadas mínimamente a los siguientes 3 ítems: aumentar la exposición a la luz solar, consumir alimentos fuente de vitamina D y realizar actividad física.

**Palabras clave:** vitamina D, COVID-19, infección, inmunología, suplementación dietética.

focus minimally on the following 3 items: increase exposure to sunlight; consume vitamin D source foods; engaging in physical activity.

**Keywords:** Vitamin D; COVID-19; Infection; Immunology; Dietary Supplementation.

que, prioritariamente, sejam promovidas recomendações básicas para manter as concentrações normais de vitamina D, as quais devem ser minimamente focadas nos 3 itens a seguir: 1) aumentar a exposição à luz solar; 2) consumir alimentos fonte de vitamina D; 3) praticar atividade física.

**Palavras-chave:** Vitamina D, COVID-19, infecção, imunologia, suplementação dietética.

<sup>1</sup> Departamento de Nutrición Humana, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Fundación para la Investigación de Nutrición y Salud, FINUSAD, Colombia.

\*Correspondencia: Daniel Armando Niño Parra. daaninopa@unal.edu.co

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad causada por el coronavirus descubierto más recientemente (COVID-19), es el resultado de la infección por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Este virus se aisló e identificó por primera vez en individuos de la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019<sup>(1)</sup>. Se conoce que tanto los pacientes sintomáticos como los asintomáticos son contagiosos, sin embargo, no está claro cuánto tiempo dura la propagación del virus, y cómo se puede alterar la transmisibilidad durante la historia natural de la enfermedad<sup>(2)</sup>. Este comportamiento permitió aumentar el número de casos rápidamente desde su descubrimiento, al punto de llegar a considerarse pandemia en el mes de marzo del 2020<sup>(3)</sup>, y superar los 25 millones de casos a nivel mundial en el mes de agosto del mismo año<sup>(4)</sup>.

El SARS-CoV-2 pertenece al linaje de los betacoronavirus 2b. Aunque el origen de este virus aún se está investigando, toda la evidencia actual lo relaciona con el coronavirus similar al SARS de origen murciélago (bat-SLCoVZC45), con una identidad de nucleótidos cercana al 90 %. Por tanto, es probable que los murciélagos sean los huéspedes naturales del SARS-CoV-2<sup>(5,6)</sup>. Se ha documentado que este virus ha evolucionado en dos diferentes linajes: tipo L (70 %) y tipo S (30 %). Las cepas del tipo L, derivadas del tipo S, son evolutivamente más agresivas y contagiosas<sup>(7)</sup>.

Todos los grupos etarios son susceptibles a la infección, incluidos los recién nacidos y las mujeres embarazadas<sup>(8)</sup>. Las manifestaciones clínicas de la COVID-19 se evidencian en el sistema respiratorio, nervioso, gastrointestinal, renal y vascular; así como impactos psicológicos, como la ansiedad, el insomnio y la depresión, llegando al punto de exacerbar trastornos neurológicos o psiquiátricos, en casos severos<sup>(5)</sup>. También es de relevancia la respuesta inmune desregulada y excesiva que se puede ocasionar, y que se conoce como la tormenta de citocinas, donde se evidencia daño inmunológico al cuerpo humano y mayor probabilidad de desenlaces mortales<sup>(8)</sup>.

Debido a que muchos de los casos de COVID-19 se presentan como episodios agudos o sin sintomatología, estos no representarían una situación que genere gran impacto sobre el estado nutricional. Ahora bien, los casos complicados suelen prolongarse en el tiempo, y se evidencian algunos signos clínicos de deficiencias nutricionales, los cuales, a su vez, tienen un impacto negativo sobre la respuesta inmune. La afectación en el sistema inmunológico puede ser de mayor trascendencia en aquellos casos donde existan estados previos de malnutrición, considerando la amplia evidencia que demuestra cómo la disfunción inmunológica es tanto una causa como una consecuencia de la malnutrición por déficit y por exceso<sup>(9)</sup>. Por estas y otras razones se han creado protocolos de manejo nutricional, entre los cuales se establece que todo paciente con COVID-19 debe recibir un tamizaje nutricional<sup>(10)</sup>.

Varias revisiones describen la importancia de la vitamina D (VD) en la reducción del riesgo de infecciones ocasionadas por distintos microorganismos. También se ha descrito que la deficiencia de este micronutriente altera negativamente la respuesta inmune ante patógenos<sup>(11)</sup>. Esta revisión pretende describir el estado actual de la literatura científica publicada hasta el mes de septiembre del 2020 respecto a la VD y la función inmune en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), con el propósito de generar nuevas hipótesis o proponer futuras investigaciones relacionadas con la VD y la COVID-19.

## METODOLOGÍA

### Diseño del estudio

La investigación en torno a las posibles intervenciones ante la COVID-19 se inició recientemente, por tanto, se consideró realizar una revisión sistemática exploratoria como herramienta para determinar el alcance de la literatura científica publicada hasta el 30 de septiembre de 2020 respecto a la VD y función inmune en la infección por SARS-CoV-2<sup>(12)</sup>. Las revisiones exploratorias permiten construir una visión general de la evidencia disponible sobre un determinado tema<sup>(12, 13)</sup>. En este caso se empleó el marco metodológico sugerido por Arksey y O'Malley<sup>(14)</sup>, siguiendo los 5 pasos propuestos en esta metodología:

- Identificar la pregunta de investigación y las estrategias de búsqueda, creando las ecuaciones de búsqueda a utilizar
- Identificar los estudios relevantes, estableciendo los criterios de inclusión que permitieron un correcto cribado de la información obtenida
- Seleccionar los estudios pertinentes, teniendo en cuenta el resumen del artículo
- Extraer datos, organizando las características de cada artículo incluido
- Resumir, discutir, analizar y reportar los resultados.

### Estrategias de búsqueda de literatura

La búsqueda de la literatura se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed, Scielo, ScienceDirect y Google Scholar. Los términos DeCS utilizados en la búsqueda fueron “COVID-19” y “SARS-CoV-2”. Debido a la especificidad de la búsqueda, el único término MeSH empleado fue “Vitamin D”. Las ecuaciones de búsqueda utilizadas fueron las siguientes: (“Vitamin D”[Mesh]) AND “COVID-19” [Supplementary

Concept]; (“Vitamin D”[Mesh]) AND “SARS-CoV-2”; (Vitamin D) AND (COVID-19); Vitamin D AND COVID-19; “Vitamin D” AND “COVID-19”; allintitle: AND “COVID-19” “Vitamin D”.

### Identificación y selección de estudios relevantes

De acuerdo con el objetivo de la revisión se consideraron los siguientes criterios de inclusión:

- Año de la publicación: artículos publicados en los últimos 10 años (hasta el 30 de septiembre del 2020)
- Idioma: artículos escritos en inglés, portugués o español
- Diseño del estudio: ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales, revisiones de la literatura, revisiones sistemáticas, consensos de expertos, documentos de organismos internacionales en salud, comunicados y actualizaciones por temas
- Relevancia: artículos publicados en revistas indexadas, pertinentes para la revisión según su título, que relacionan la VD con el sistema inmune; VD e infección respiratoria; VD e infección por virus; VD y SARS-CoV-2.

En cuanto a la selección de los estudios pertinentes para la presente revisión se tuvo en cuenta inicialmente el título de la publicación, luego se revisó el resumen de cada uno de los estudios previamente identificados.

### Extracción de datos de los estudios incluidos

Una vez se seleccionaron los artículos, los datos se extrajeron y se registraron en una hoja de cálculo de Excel. Inicialmente se aplicó un filtro en el DOI de cada publicación académica, obtenida para poder identificar y luego eliminar los resultados duplicados. En las revisiones, los consensos, los documentos y comunicados de organismos internacionales en salud se extrajeron los siguientes datos: la fecha de publicación, el título, el nombre de la revista o medio de publicación, el país, el autor, los resultados y las conclusiones.

En los demás estudios, los datos extraídos fueron la fecha de publicación, el título del artículo, el nombre de la revista, el país, el autor, el diseño del estudio, los objetivos del estudio, el tamaño de la muestra, el entorno del estudio, el instrumento de recopilación de datos, la hipótesis, la intervención de la investigación y los hallazgos clave. La gestión de las publicaciones académicas incluidas en esta revisión exploratoria se llevó a cabo mediante el gestor de referencias bibliográficas Zotero.

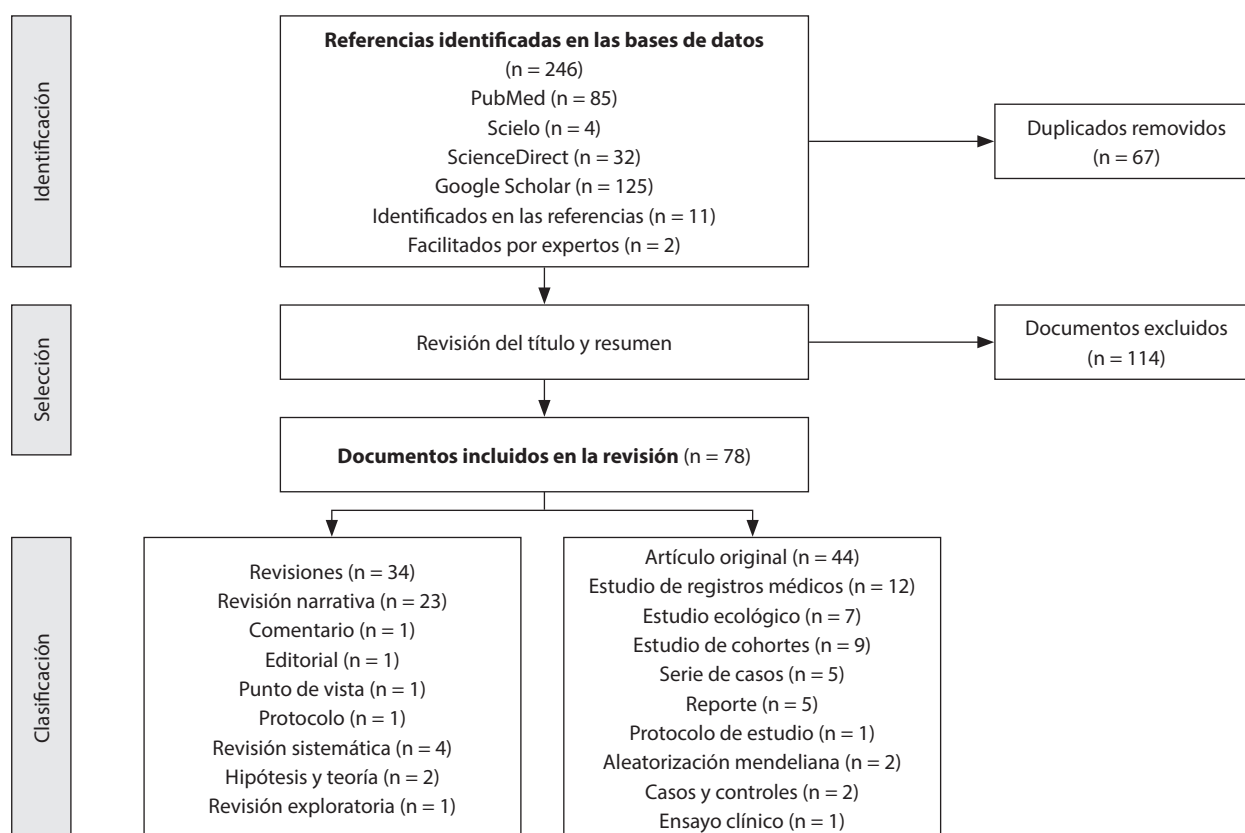
## Resumen de los hallazgos

De acuerdo con el objetivo de la revisión, los artículos se clasificaron en uno de los siguientes cuatro dominios de investigación: sistema inmune, deficiencia de VD, grupos en riesgo y suplementación. “Sistema inmune” incluye las posibles relaciones entre la VD, el sistema inmune y la COVID-19; “deficiencia de vitamina D” incluye las posibles implicaciones de la deficiencia de este micronutriente en la COVID-19; “grupos en riesgo” incluye los tratamientos diferenciales que se pueden dar en distintas edades o comorbilidades; y “suplementación” incluye los beneficios que se han planteado sobre la administración de VD durante el curso de la COVID-19. La clasificación de textos se llevó a cabo empleando la misma hoja de cálculo de Excel en la cual se extrajeron previamente los datos de cada publicación.

## RESULTADOS

A partir de los 246 artículos identificados inicialmente, en la presente revisión se incluyeron un total de 78 textos académicos, publicados entre 2010 y 2020 (Figura 1). La mayoría de los textos se publicaron en el 2020. Se observó que gran cantidad de la literatura incluida proviene de países que han sido epicentros de la pandemia, como Italia, Estados Unidos y Reino Unido.

La mayoría de las revisiones se enfocaron en describir los mecanismos por medio de los cuales la VD condiciona la respuesta inmune, y plantearon hipótesis en torno a la suplementación con este micronutriente. Por su parte, los artículos originales presentaron los primeros acercamientos de la evidencia experimental en torno a la suplementación con VD, su relación con marcadores inflamatorios y la actividad sinérgica de este micronutriente con diversos compuestos (Tabla 1).



**Figura 1.** Diagrama de la selección de artículos para la revisión. De 246 artículos identificados inicialmente se excluyeron 67, por encontrarse duplicados entre los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos. De los 179 artículos restantes se excluyeron 39 por ser poco relevantes para incluir en la revisión según su título. Se revisó el resumen de 140 artículos, de los cuales se excluyeron 75 textos por no ser pertinentes para el objetivo de la revisión. Luego, se incluyeron 11 artículos interesantes para la revisión, que estaban presentes en las referencias de otros artículos, y 2 artículos recomendados por expertos. De esta manera, 78 artículos se incluyeron en la revisión. Las 18 referencias adicionales soportan la metodología y conceptos básicos descritos en la revisión.

**Tabla 1. Características de los artículos originales incluidos en la revisión**

<b>Autores</b>	<b>Tipo de documento</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Fecha de publicación</b>	<b>Revista</b>	<b>País</b>	<b>Hallazgo principal</b>
Hastie y colaboradores <sup>(15)</sup>	Estudio de registros médicos	Establecer si la concentración de 25 (OH) D en sangre se asocia con el riesgo de COVID-19, y si explica la mayor incidencia de COVID-19 en personas de raza negra y del sur de Asia	30 de abril de 2020	<i>Diabetes &amp; Metabolic Syndrome: Clinical Research &amp; Reviews</i>	Reino Unido	No se encontró asociación entre la concentración de 25 (OH) D para explicar la susceptibilidad a la infección por COVID-19, tanto de manera general como para advertir las diferencias entre grupos étnicos
Ilie y colaboradores <sup>(16)</sup>	Comunicación corta/estudio ecológico	Evaluar si existe alguna asociación entre los niveles medios de VD en varios países y la mortalidad causada por COVID-19	6 de mayo de 2020	<i>Aging Clinical and Experimental Research</i>	Reino Unido	Se encontraron relaciones significativas entre los niveles de VD y el número de casos de COVID-19, especialmente la mortalidad causada por esta infección. Los adultos mayores son el grupo de población más vulnerable al COVID-19, y también son el grupo que tiene los niveles más bajos de VD
Whittemore <sup>(17)</sup>	Estudio ecológico	Evaluar la correlación entre la proximidad al Ecuador y las tasas de mortalidad por COVID-19	Septiembre de 2020	<i>American Journal of Infection Control</i>	Estados Unidos	Es el primer estudio en documentar una correlación estadísticamente significativa entre la latitud de un país y su mortalidad por COVID-19
Meltzer y colaboradores <sup>(18)</sup>	Estudio de cohortes retrospectivo	Indagar si el último estado de la VD antes de la prueba COVID-19 se asocia con los resultados de la prueba del COVID-19	3 de septiembre de 2020	<i>JAMA Network Open</i>	Estados Unidos	El estado deficiente de VD se asoció con un mayor riesgo de COVID-19
Ohaegbulam y colaboradores <sup>(19)</sup>	Serie de casos clínicos	NA	13 de agosto de 2020	<i>American Journal of Therapeutics</i>	Estados Unidos	Los pacientes que recibieron una dosis alta de suplementos de VD lograron la normalización de los niveles de VD y una mejor recuperación clínica, evidenciada por estadías más cortas, menores requerimientos de oxígeno y una reducción en el estado de los marcadores inflamatorios
Caccialanza y colaboradores <sup>(20)</sup>	Reporte especial	Presentar un protocolo pragmático para la suplementación nutricional temprana de pacientes no críticos hospitalizados por COVID-19	26 de marzo de 2020	<i>Nutrition</i>	Italia	Se diseñó un protocolo con el fin de implementar de forma rápida y pragmática la atención nutricional en los pacientes con COVID-19, que podría pasarse por alto, a pesar de ser potencialmente beneficiosa
Brenner y colaboradores <sup>(21)</sup>	Estudio de registros médicos	Presentar datos de seguimiento de 15 años, y calcular la proporción de mortalidad por enfermedades respiratorias, atribuibles a la insuficiencia y deficiencia de VD	18 de agosto de 2020	<i>Nutrients</i>	Alemania	La suplementación con vitamina D <sub>3</sub> podría contribuir a reducir la mortalidad por enfermedades respiratorias durante y después de la pandemia de COVID-19, en particular entre las mujeres
D'Avolio y colaboradores <sup>(22)</sup>	Breve reporte/ estudio de registros médicos	Describir retrospectivamente las concentraciones plasmáticas de 25 (OH) D en una cohorte de pacientes de Suiza	9 de mayo de 2020	<i>Nutrients</i>	Italia	Indaga sobre varios mecanismos a través de los cuales la 25 (OH) D puede reducir el riesgo de infecciones

Tabla 1. Características de los artículos originales incluidos en la revisión (continuación)

Autores	Tipo de documento	Objetivo	Fecha de publicación	Revista	País	Hallazgo principal
Beigmohammadi y colaboradores <sup>(23)</sup>	Protocolo de estudio	Evaluar la hipótesis de que la suplementación con vitaminas A, B, C, D y E mejora significativamente la gravedad y la tasa de mortalidad en pacientes de UCI con COVID-19	6 de julio de 2020	<i>Trials</i>	Irán	Estudio en proceso.  Fecha estimada de culminación: diciembre 2020
Fasano y colaboradores <sup>(24)</sup>	Serie de casos clínicos	NA	Julio de 2020	<i>Movement Disorders</i>	Italia	Se encontró un posible papel protector de la ingesta de VD en pacientes con EP, que debería confirmarse mediante ensayos controlados aleatorios apropiados
Singh y colaboradores <sup>(25)</sup>	Comunicación corta/estudio ecológico	Evaluar el efecto protector de los niveles de VD en la población europea ante la COVID-19	14 de agosto de 2020	<i>Aging Clinical and Experimental Research</i>	India	Se observó una correlación negativa entre los niveles de VD y los casos de COVID-19
Kaufman y colaboradores <sup>(26)</sup>	Estudio de registros médicos	Determinar si los niveles circulantes de 25 (OH) D están asociados con tasas de positividad para el SARS-CoV-2	17 de septiembre de 2020	<i>PLOS ONE</i>	Estados Unidos	La positividad para SARS-CoV-2 está asociada, de manera fuerte e inversa, con los niveles circulantes de 25 (OH) D. Una relación que persiste en latitudes, etnias, sexos y rangos de edad
Pizzini y colaboradores <sup>(27)</sup>	Estudio de cohortes observacional prospectivo y multicéntrico	Analizar el estado de la VD y sus asociaciones con la presentación clínica y el curso de la COVID-19	11 de septiembre de 2020	<i>Nutrients</i>	Austria	La deficiencia de VD con frecuencia se encuentra en pacientes con COVID-19 grave, pero las concentraciones de 25 (OH) D no se asocian con inflamación persistente, deterioro en las pruebas de función pulmonar o persistencia de síntomas
Tan y colaboradores <sup>(28)</sup>	Estudio de cohortes prospectivo	Determinar los resultados clínicos de pacientes mayores con COVID-19, que recibieron VD/magnesio/vitamina B <sub>12</sub> en comparación con los que no la recibieron	1 de septiembre de 2020	<i>Nutrition</i>	Singapur	La combinación de estos nutrientes en pacientes mayores con COVID-19 se asoció con una reducción significativa en la proporción de pacientes con deterioro clínico que requieren soporte de oxígeno o de UCI
Arvinte y colaboradores <sup>(29)</sup>	Estudio de cohortes prospectivo	Medir los niveles séricos de vitamina C y VD en una cohorte de pacientes con COVID-19 en la UCI, correlacionados con otros factores de riesgo de enfermedad (edad, IMC, HgbA1c, tabaquismo)	9 de septiembre de 2020	<i>Medicine in Drug Discovery</i>	Estados Unidos	Se encontraron niveles séricos bajos de vitamina C y VD en la mayoría de los pacientes en UCI críticamente enfermos con COVID-19
Raisi-Estabragh y colaboradores <sup>(30)</sup>	Estudio de registros médicos	Evaluar si los patrones diferenciales de incidencia y gravedad de COVID-19 por sexo y etnia podrían explicarse por exposiciones cardiometabólicas, socioeconómicas, de estilo de vida y conductuales	18 de agosto de 2020	<i>Journal of Public Health</i>	Reino Unido	Justifica que el riesgo aumentado en las poblaciones BAME no es uniforme y afecta de manera desproporcionada a las etnias de raza negra y asiática. Un IMC más alto, una mayor privación de material y el hacinamiento en los hogares son factores de riesgo independientes para el COVID-19

**Tabla 1. Características de los artículos originales incluidos en la revisión** (continuación)

<b>Autores</b>	<b>Tipo de documento</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Fecha de publicación</b>	<b>Revista</b>	<b>País</b>	<b>Hallazgo principal</b>
Daneshkhah y colaboradores <sup>(31)</sup>	Estudio de registros médicos	Investigar el posible papel de la deficiencia de VD a través de la inflamación no regulada en las complicaciones de la COVID-19 y la mortalidad asociada	18 de mayo de 2020	<i>medRxiv</i>	Estados Unidos	Se comenta un posible papel de la VD en la reducción de las complicaciones atribuidas a la inflamación no regulada y la tormenta de citocinas
Daneshkhah y colaboradores <sup>(32)</sup>	Estudio ecológico	Presentar evidencia de un posible papel de la deficiencia de VD en la producción de citocinas no reguladas y la inflamación que conduce a complicaciones en pacientes con COVID-19	2 de septiembre de 2020	<i>Aging Clinical and Experimental Research</i>	Estados Unidos	Sugiere un posible papel de la VD en la reducción de la tasa de casos de mortalidad, lo que respalda el impacto de la VD en el sistema inmunológico y reduce la producción de citocinas no reguladas y la inflamación
Baktash y colaboradores <sup>(33)</sup>	Estudio de cohortes prospectivo	Determinar que los adultos mayores tienen peores resultados con la COVID-19	1 de agosto de 2020	<i>Postgraduate Medical Journal</i>	Reino Unido	Reporta que los adultos mayores con deficiencia de VD y COVID-19 pueden presentar peores resultados de morbilidad. El estado de VD puede ser un pronosticador útil
Hastie y colaboradores <sup>(34)</sup>	Estudio de registros médicos	Establecer si la concentración sérica de 25 (OH) D se asoció con la mortalidad por COVID-19 y la infección por COVID-19 confirmada por pacientes hospitalizados en los participantes del Biobanco del Reino Unido	26 de agosto de 2020	<i>European Journal of Nutrition</i>	Reino Unido	No se encontró un vínculo potencial entre las concentraciones de 25 (OH) D y el riesgo de infección grave por COVID-19 y mortalidad
Maghbooli y colaboradores <sup>(35)</sup>	Estudio de registros médicos	Investigar la asociación entre los niveles séricos de 25 (OH) D y su efecto sobre los resultados clínicos adversos, los parámetros de la función inmune y la mortalidad debido a una infección por SARS-CoV-2	Enero de 2020	<i>The Lancet</i>	Irán	Se reportó una asociación independiente entre la suficiencia de VD [25 (OH) D $\geq$ 30 ng/mL] y la disminución del riesgo de resultados clínicos adversos de COVID-19
Darling y colaboradores <sup>(36)</sup>	Breve reporte/ estudio de registros médicos	NA	5 de mayo de 2020	<i>medRxiv</i>	Reino Unido	El estado de 25 (OH) D fue significativamente más bajo en los pacientes de la etnia asiática, negra y mixta, en comparación con los de etnia blanca. No se encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de la 25 (OH) D, en pacientes positivos para COVID-19 ante los pacientes negativos
Butler-Laporte y colaboradores <sup>(37)</sup>	Estudio de aleatorización mendeliana	Evaluar el efecto del aumento del nivel de 25 (OH) D en la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19	10 de septiembre de 2020	<i>medRxiv</i>	Canadá	No se encontró evidencia que respalde el papel protector de los niveles aumentados de 25 (OH) D en los resultados de la COVID-19, y pueden existir daños en la suplementación de este nutriente

**Tabla 1. Características de los artículos originales incluidos en la revisión** (continuación)

<b>Autores</b>	<b>Tipo de documento</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Fecha de publicación</b>	<b>Revista</b>	<b>País</b>	<b>Hallazgo principal</b>
Glinsky <sup>(38)</sup>	Estudio de registros médicos	NA	21 de mayo de 2020	<i>Biomedicines</i>	Estados Unidos	Se sugieren opciones de cosuplementación con VD que pueden representar utilidad potencial como agentes de mitigación de la pandemia de COVID-19
Pugach y colaboradores <sup>(39)</sup>	Estudio de registros médicos	Evaluar si los niveles de VD están asociados con la tasa de mortalidad de la población con COVID-19	1 de julio de 2020	<i>medRxiv</i>	Estados Unidos	Se halló una fuerte correlación entre la prevalencia de deficiencia grave de VD y la tasa de mortalidad por millón de la COVID-19 en los países europeos, la cual se está fortaleciendo con el tiempo
Pinzón y colaboradores <sup>(40)</sup>	Series de casos clínicos	Presentar una serie de casos sobre el estado de la VD en pacientes con COVID-19 confirmado y revisar la literatura reciente sobre el papel de la VD en COVID-19	21 de mayo de 2020	<i>researchsquare</i>	Indonesia	Se encontró un 90% de deficiencia de VD en los casos presentados. No se halló evidencia clínica de que los suplementos de VD sean beneficiosos para prevenir o tratar la COVID-19
Li y colaboradores <sup>(41)</sup>	Estudio de aleatorización mendeliana	Explorar el efecto de los niveles de VD predichos genéticamente sobre el riesgo de COVID-19, teniendo en cuenta la radiación UVB ambiental en el momento de la pandemia	22 de agosto de 2020	<i>medRxiv</i>	China	Se presentan asociaciones inversas significativas entre la COVID-19 y la 25 (OH) D en modelos univariados, pero estas asociaciones no fueron significativas después del ajuste por factores de confusión
Israel y colaboradores <sup>(42)</sup>	Estudio ecológico	NA	7 de septiembre de 2020	<i>medRxiv</i>	Israel	Se presenta una fuerte asociación entre la deficiencia de VD y el contagio de COVID-19
Meltzer y colaboradores <sup>(43)</sup>	Estudio de cohortes retrospectivo	Evaluar si la deficiencia de VD y su tratamiento están asociados con la prueba positiva de COVID-19	13 de mayo de 2020	<i>medRxiv</i>	Estados Unidos	Se concluyó que la deficiencia de VD que no se trata lo suficiente se asocia con el riesgo de COVID-19
Lokhande y colaboradores <sup>(44)</sup>	Reporte: base científica <i>in silico</i>	NA	9 de septiembre de 2020	<i>ChemRxiv</i>	India	Se halló evidencia de la unión de LL-37 a RVD. Se sugiere considerar la suplementación de VD, especialmente porque LL-37 también se expresa en las células epiteliales respiratorias, y la VD eleva los niveles de LL-37
Emilion y colaboradores <sup>(45)</sup>	Estudio de registros médicos	Identificar los niveles de 25 (OH) D por debajo de los cuales las tasas de casos confirmados de COVID-19, la mortalidad y la letalidad aumentan significativamente	28 de agosto de 2020	<i>Research Square</i>	Estados Unidos	En los niveles de 25 (OH) D de $60 \pm 6$ nmol/L, las tasas de mortalidad por COVID-19 por millón de habitantes aumentaron. Los niveles de 25 (OH) D por debajo de $50 \pm 10$ nmol/L se asocian con las tasas más altas de mortalidad por COVID-19



**Tabla 1. Características de los artículos originales incluidos en la revisión** (continuación)

<b>Autores</b>	<b>Tipo de documento</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Fecha de publicación</b>	<b>Revista</b>	<b>País</b>	<b>Hallazgo principal</b>
Hernández y colaboradores <sup>(46)</sup>	Estudio de cohortes prospectivo	Evaluar y comparar la prevalencia del déficit de VD en pacientes diabéticos tipo 2 suplementados y no suplementados del norte de Gran Canaria durante el bloqueo de 12 semanas iniciado el 15 de marzo de 2020	9 de septiembre de 2020	<i>BioScientifica</i>	España	Durante el confinamiento, la prevalencia de niveles bajos de calcifediol en la población diabética tipo 2 no suplementada fue extremadamente alta. Cuando se toman suplementos de VD, su estado es satisfactorio, con <5% de pacientes con deficiencia y ninguno de gravedad
Macaya y colaboradores <sup>(47)</sup>	Estudio de cohortes retrospectivo	Explorar la asociación entre la deficiencia de VD y el desarrollo de COVID-19 grave	20 de julio de 2020	<i>Nutrición Hospitalaria</i>	España	La deficiencia de VD mostró una tendencia de asociación con la infección grave por COVID-19. Se observó una interacción significativa con la edad, lo que sugiere que la deficiencia de VD puede tener un mayor impacto en los pacientes más jóvenes
Entrenas Castillo y colaboradores <sup>(48)</sup>	Ensayo clínico piloto paralelo, abierto, aleatorizado y doble enmascarado	Evaluar el efecto del tratamiento con calcifediol en pacientes COVID-19 en UCI	29 de agosto de 2020	<i>Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology</i>	España	La administración de una dosis alta de 25 (OH) D redujo significativamente la necesidad de tratamiento en la UCI de los pacientes que requerían hospitalización debido a la COVID-19
Hernández y colaboradores <sup>(49)</sup>	Estudio retrospectivo de casos y controles	Evaluar los niveles séricos de 25 (OH) D en pacientes hospitalizados con COVID-19 y analizar la posible influencia del estado de VD en la gravedad de la enfermedad	27 de octubre de 2020	<i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i>	España	Los niveles de 25 (OH) D son más bajos en los pacientes hospitalizados con COVID-19 que en los controles poblacionales
Goddek <sup>(50)</sup>	Comunicación corta	NA	26 de julio de 2020	<i>International Journal of Infectious Diseases</i>	Holanda	Niveles elevados de 25 (OH) D en suero sanguíneo podrían tener un impacto en la tasa de mortalidad de los pacientes con COVID-19

25 (OH) D: 25-hidroxivitamina D; BAME: raza negra, asiática y minorías étnicas; EP: enfermedad de Parkinson; HbA1c: prueba de hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; NA: No aplica; UCI: unidad de cuidados intensivos; VD: vitamina D; RVD: receptor de la vitamina D.

*Nota:* en la tabla se incluyen los 36 artículos originales obtenidos de la selección de artículos relevantes. Los 8 artículos originales encontrados en las referencias iniciales no se incluyen porque aportan información puntual relacionada con los temas tratados, y la totalidad de su extensión no se consideró relevante para la revisión.

## Dominios de investigación

### Sistema inmune y vitamina D

La VD y el receptor de la VD (RVD) tienen funciones clásicas, como la homeostasis de calcio-fósforo en el recambio óseo, pero también participan en procesos antiinflamatorios e inmunomoduladores. El RVD se expresa en varios tipos de células que pertenecen al sistema inmune, por ejemplo, monocitos, macrófagos, linfocitos B y T, así como en células dendríticas<sup>(51)</sup>. Adicionalmente se ha descrito que la enzima  $\alpha$ -1-hidroxilasa, que convierte el metabolito inactivo de la VD [25 (OH) D] en la forma activa [1,25 (OH) 2D], se expresa por la mayoría de las células inmunes. En cuanto a la forma activa de la VD, se sabe que ejerce actividades inmunológicas sobre múltiples componentes del sistema inmunitario innato y adaptativo, así como la estabilidad de la membrana endotelial<sup>(52, 53)</sup>. Para comprender mejor, en la Tabla 2 se describen brevemente cada una de las acciones identificadas de la VD sobre el sistema inmune.

**Tabla 2.** Posibles efectos de la VD durante la COVID-19

- Contribuye a la defensa e integridad de la mucosa y el epitelio intestinal
- Participa activamente en la inmunidad innata y adaptativa, al controlar la respuesta proinflamatoria y mejorar la antiinflamatoria
- Adecuados niveles de VD se relacionan con menores tasas de contagio, mejores pronósticos y disminución de la mortalidad causada por la enfermedad
- Durante el curso de la enfermedad, los niveles insuficientes de VD se relacionan con la reactivación del virus latente
- Modula negativamente el RAS, al disminuir los efectos de comorbilidades con impacto cardiovascular.

RAS: sistema renina-angiotensina; VD: vitamina D.

### Vitamina D y la homeostasis intestinal

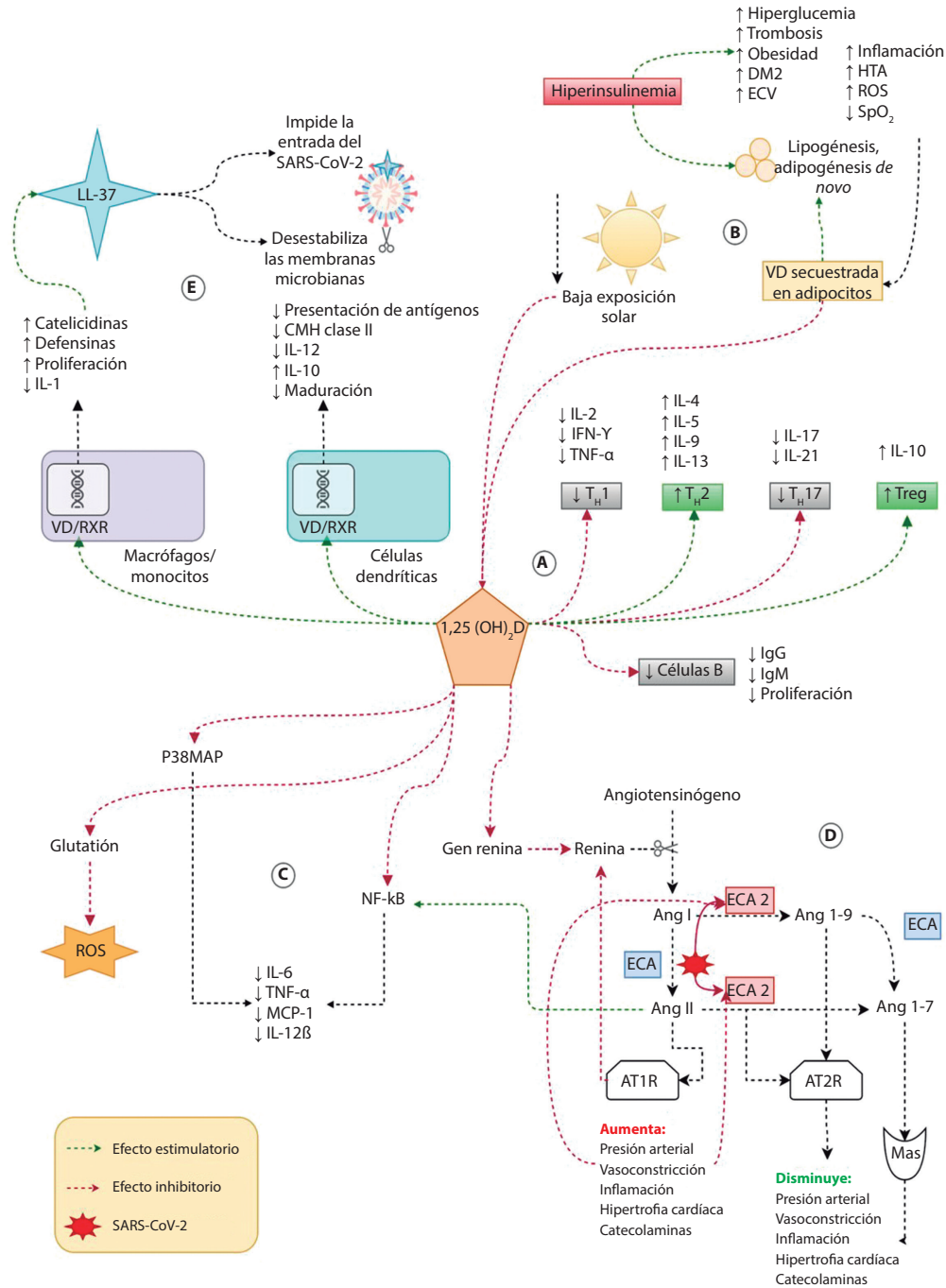
La VD contribuye a mantener un nivel apropiado de péptidos antimicrobianos en el moco intestinal, y mantiene la integridad epitelial a través del refuerzo de las uniones intercelulares. Además, este micronutriente puede afectar la función de prácticamente todas las células intestinales, al unirse a su receptor intracelular y promover la transcripción de genes relevantes. Específicamente, la señalización de VD y el RVD

activa las células especializadas en el epitelio (células de Paneth) y la lámina propia (células B, células plasmáticas) para limitar la entrada de la microbiota o de sus productos al intersticio<sup>(53, 54)</sup>. En caso de que las bacterias invadan la lámina propia, las células, tanto del sistema inmunológico innato como del adaptativo, eliminan estos microorganismos del sitio afectado. Después de la eliminación, la VD interviene en el sistema inmunológico al inhibir las células como TH1 y TH17, mientras estimula las células Treg, restaurando así la homeostasis intestinal<sup>(53)</sup>.

### Efectos de la vitamina D en la inmunidad innata

Se ha demostrado que tras la exposición a un patógeno, la expresión de RVD y la  $\alpha$ -1-hidroxilasa aumentan en los macrófagos y monocitos, lo que sugiere una función inmune reguladora intracrina de la VD<sup>(55)</sup>. La expresión en elevadas cantidades de  $\alpha$ -1-hidroxilasa en estas células permite convertir 25 (OH) D en 1,25 (OH) 2D. Este proceso se induce por la señalización del receptor tipo Toll y la exposición a citocinas inflamatorias, como el interferón gamma (IFN- $\gamma$ )<sup>(55)</sup>. Como resultado, la 1,25 (OH) 2D mejora las actividades antimicrobianas de los macrófagos y monocitos de forma autocrina, a través de la señalización RVD-RXR (Figura 2), que también estimula la producción de la catelicidina endógena LL-37<sup>(44, 52, 56)</sup>.

La función de LL-37 es actuar en contra de bacterias y hongos invasores, al desestabilizar sus membranas microbianas. La LL-37 también exhibe actividades antivirales directas contra muchos virus respiratorios, al alterar las envolturas virales y la viabilidad de las células diana del huésped. La producción de 1,25 (OH) 2D a partir de macrófagos no solo tiene el propósito de promover el aumento en la producción de LL-37, sino que también produce esta catelicidina para que pueda salir de la célula e influir en la función de los linfocitos cercanos, lo que supondría una regulación positiva de la VD sobre el sistema inmune innato. A su vez, la VD modula la diferenciación y las funciones de las células presentadoras de antígenos, al inducir las a volverse más inmaduras, proceso que se caracteriza por una disminución en la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II, y de moléculas coestimuladoras en la superficie celular. Dicho lo anterior, el resultado es una disminución tanto en la presentación de antígenos como en la producción de interleucina-10 (IL-10), y un aumento en la producción de la IL-12 (Figura 2)<sup>(52)</sup>.



**Figura 2.** Efectos de la VD durante la COVID-19. A. Regulación de la VD en el sistema inmune innato y adaptativo. B. Implicación de las comorbilidades y de la hiperinsulinemia como común denominador. C. Regulación de la VD sobre la tormenta de citocinas proinflamatorias. D. Sistema renina-angiotensina durante la COVID-19. La ECA convierte la angiotensina I en angiotensina II, una proteína que regula la presión arterial y promueve la inflamación, la fibrosis y las respuestas oxidantes a través de la interacción con el AT1R. La ECA 2 convierte la angiotensina II en angiotensina 1-7, y la interacción de la angiotensina 1-7 con el receptor Mas contrarregula los efectos inflamatorios de la angiotensina II. El SARS-CoV-2 se une a la ECA2 a través de su glicoproteína *Spike* y reduce la expresión de la ECA 2, lo que provoca una liberación excesiva de angiotensina II y de citocinas proinflamatorias. E. Posibles mecanismos de regulación a partir del péptido antimicrobiano LL-37. Ang: angiotensina; AT1R: receptor de angiotensina tipo 1; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; ECA: enzima convertidora de angiotensina; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IFN-γ: interferón gamma; Ig: inmunoglobulina; IL: interleucina; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1; NF-κB: factor nuclear kappa beta, P38MAP: MAP cinasa P38; ROS: especies de oxígeno reactivo; RXR: receptor X retinoide; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; Treg: T reguladoras; VD: vitamina D. Fuente: elaboración de los autores con información de<sup>(52,55,57,58)</sup>.

## Efectos de la vitamina D en la inmunidad adaptativa

Se ha reportado que los linfocitos T (*helper* y citotóxicos), al igual que los macrófagos y los monocitos, expresan la  $\alpha$ -1-hidroxilasa, la cual estimula la activación intracrina del RVD. La forma activa de la VD también puede promover la diferenciación de las células T reguladoras (Treg), tanto directa como indirectamente, a través de su interacción con las células presentadoras de antígenos, lo que resulta en una supresión del estado proinflamatorio (Figura 2).

Se plantea que esta es una de las explicaciones por las que la VD podría ejercer efectos protectores contra las enfermedades autoinmunes. En cuanto a los linfocitos B, cuando están inactivos no expresan RVD, y solo cuando se activan para proliferar por los mitógenos regulan positivamente la expresión de RVD. La VD también inhibe la activación de las células B mediada por citocinas, al actuar sobre las células T *helper*, pues promueve directamente la producción de citocinas antiinflamatorias de células B (IL-10, CCR10) y suprime la diferenciación de células B maduras a células plasmáticas. Al controlar este sistema, la VD ayuda a reducir la producción de autoanticuerpos, lo que disminuye el riesgo de trastornos autoinmunitarios mediados por anticuerpos, como el lupus eritematoso sistémico<sup>(52)</sup>.

## Relaciones entre la VD, el sistema inmune y la COVID-19

Como se demostró por primera vez en el estudio de D'Avolio y colaboradores en pacientes mayores de 70 años, el nivel de 25 (OH) D es significativamente más bajo en pacientes con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de SARS-CoV-2 positivos que en pacientes negativos<sup>(22)</sup>. Cabe aclarar que en los demás grupos etarios no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, además, algunas potenciales variables de confusión no se analizaron.

Según revisiones recientes, la VD es capaz de reducir el riesgo de infección y muerte por COVID-19 a través de diferentes mecanismos, entre los cuales se encuentra el mantenimiento de uniones celulares, donde se logra fortalecer la inmunidad celular al controlar la tormenta de citocinas, por medio de la supresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el IFN- $\gamma$ <sup>(11, 59)</sup>. En el estudio de D'Avolio y colaboradores también se propusieron otros mecanismos, como la inducción de catelicidinas y defensinas, las cuales participan en la reducción de las tasas de replicación viral y de las con-

centraciones de citocinas proinflamatorias y la capacidad de la VD para aumentar la concentraciones de citocinas antiinflamatorias<sup>(22)</sup>. Lo anterior supone un riesgo de morbimortalidad ante enfermedades infecciosas, como la COVID-19, en caso de no encontrarse niveles séricos suficientes de este micronutriente.

En adultos jóvenes expuestos a la COVID-19, los niveles adecuados de VD permiten el aumento de los niveles intracelulares de glutatión, lo que suprime la producción excesiva de especies de oxígeno reactivo (ROS) y la expresión del factor nuclear kappa b (NF- $\kappa$ B) y MAP cinasa p38. De esta manera se obtiene una disminución en la expresión de genes proinflamatorios, como TNF- $\alpha$ , IL-6, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y el precursor de la subunidad beta de la interleucina-12 (IL-12 $\beta$ ) en las células inmunes<sup>(55)</sup>.

Una revisión narrativa de ensayos clínicos recientes demostró una correlación significativa entre los niveles premórbidos de IL-6 y las tasas de mortalidad por COVID-19, que justifican las medidas profilácticas y terapéuticas dirigidas a reducir la IL-6, incluida la prescripción de VD<sup>(60)</sup>. Otro mecanismo para controlar la exacerbada respuesta inflamatoria consiste en la formación de un complejo entre la VD y el RVD en los linfocitos T, lo que suprime su proliferación. Sin embargo, en los adultos mayores, la deficiencia de VD es prevalente, lo que se refleja en una menor capacidad de regulación ante la respuesta proinflamatoria, desencadenada por la COVID-19<sup>(51, 55)</sup>.

Daneshkhah y colaboradores encontraron una correlación inversa entre elevados niveles de proteína C reactiva y los niveles del metabolito inactivo de la VD, lo que supone un posible papel de la VD en la reducción de las complicaciones atribuidas a la inflamación no regulada. Una limitación importante de este estudio es que no se pudieron excluir factores de confusión residuales, es decir, los datos empleados no permiten afirmar que la VD sea terapéutica<sup>(31, 32)</sup>. De igual manera, Maghbooli y colaboradores identificaron una asociación significativa entre la suficiencia de VD y la reducción de la gravedad clínica, la mortalidad hospitalaria, los niveles séricos de proteína C reactiva y un aumento en el porcentaje de linfocitos<sup>(35)</sup>.

## Latencia del SARS-CoV-2

Aún se desconoce si una de las secuelas de la COVID-19 es la latencia, como sucede en enfermedades infecciosas, como el herpes. Se ha planteado una posible relación entre la alta expresión de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA 2) en los testículos, con la

latencia de la infección por SARS-CoV-2. No obstante, no existe evidencia clara sobre esta asociación<sup>(61)</sup>. A pesar de que se sabe poco sobre la inmunidad después de la infección por SARS-CoV-2, se han reportado casos de neumonía por COVID-19, confirmada mediante PCR, que experimentaron reactivación después de una muestra de PCR negativa<sup>(62)</sup>. Adicionalmente, se sabe que algunos virus, como el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus de la varicela-zoster (VVZ) y el virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1) persisten en el cuerpo y pueden reactivarse en respuesta a ciertos factores estresantes.

Varios estudios de casos han mostrado evidencia de reactivación del VVZ con la infección por SARS-CoV-2<sup>(63,64)</sup>. En relación con lo anterior, se han reportado asociaciones entre niveles bajos de VD y reactivación viral, que se presenta cuando las concentraciones séricas de cortisol son altas, es decir, en condiciones que suponen gran estrés sistémico, como puede suceder en la COVID-19. Es así como se plantea que un mayor nivel de VD puede ayudar a proteger contra la reactivación de virus latentes en entornos de alto estrés<sup>(65)</sup>. Lo anterior podría ser de interés en caso de que se confirme la latencia del SARS-CoV-2 o la de otros virus como efecto de la infección por SARS-CoV-2.

## Deficiencia de vitamina D

### Causas: entre las condiciones geográficas, alimentarias y el confinamiento

La deficiencia de VD es un problema mundial, que se ha agudizado como consecuencia del confinamiento preventivo ante el contagio por SARS-CoV-2<sup>(59,66)</sup>. Los niveles insuficientes de VD están asociados con dos causas fisiológicas principales: baja exposición a los rayos UVB, especialmente en las regiones del norte durante la temporada de invierno; y, en caso de pigmentación fuerte, una disminución de la síntesis de vitaminas en la piel con el envejecimiento<sup>(57,67)</sup>. Una dieta deficiente en alimentos fuente de este micronutriente y alimentos enriquecidos (si están disponibles) son la principal razón de la deficiencia de VD en la vejez y en personas que viven en condición de pobreza<sup>(57,68)</sup>.

El estudio de Whittemore y colaboradores por primera vez logró documentar una correlación estadísticamente significativa entre la latitud de un país y su mortalidad por COVID-19, lo que coincide con otras investigaciones sobre latitud, deficiencia de VD y muertes por COVID-19<sup>(17,41)</sup>. Un potencial factor de confusión en los resultados del estudio de Whittemore

y colaboradores es el desconocido intervalo de tiempo entre la identificación de los primeros casos en los 88 países y las tasas de mortalidad notificadas. Así es que se plantea la posible relación directa entre la exposición regular a la luz solar y la reducción de la mortalidad por esta enfermedad infecciosa<sup>(41,66)</sup>. En el estudio de Li y colaboradores se reportó una relación fuerte e inversa entre la exposición a los rayos UVB ambientales, la hospitalización y la muerte por COVID-19<sup>(42)</sup>.

Pero no solo se han establecido relaciones entre la gravedad del curso de la COVID-19, su mortalidad y los niveles de VD, también se ha registrado mayor riesgo de contagio en pacientes con insuficiencia o deficiencia de VD<sup>(26,43,45)</sup>. Kaufman y colaboradores lograron demostrar que la positividad de la prueba de SARS-CoV-2 está asociada, de manera fuerte e inversa, con los niveles circulantes de 25 (OH) D, una relación que persiste en latitudes, etnias, ambos sexos y rangos de edad, aunque no se descartan potenciales factores de confusión asociados con la selección de personas para aplicar la prueba (grupos de alto riesgo, trabajadores de la salud) y las estimaciones de raza/etnia<sup>(26)</sup>. A su vez, un estudio de cohorte retrospectivo de la Universidad de Chicago encontró que la deficiencia de VD que no se trata adecuadamente se asocia con un mayor riesgo de adquirir COVID-19<sup>(43)</sup>.

Adicional al elevado riesgo de adquirir esta enfermedad infecciosa, la deficiencia de VD también se configuró como una consecuencia del confinamiento preventivo. Individuos que permanecen largos períodos en interiores presentan riesgo de desarrollar deficiencia de VD<sup>(16,57)</sup>. Dado que la vida media de la 25 (OH) D<sub>3</sub> es de 15 días, y la de la 25 (OH) D<sub>2</sub> es de entre 13 y 15 días<sup>(69)</sup>, el aislamiento que se extiende por más de 15 días limita la exposición de los individuos a la luz solar y, por ende, se refleja en niveles más bajos de este micronutriente.

### Actividad física

La actividad física también se encuentra relacionada con niveles normales o deficientes de VD. Inicialmente sería fácil pensar que esta asociación se debe a que la realización de actividad física se practique en espacios al aire libre donde se está expuesto a los rayos UVB. Por lo que se refiere a la revisión de Fernandes y colaboradores, donde se logró identificar que existe un incremento de la concentración plasmática de VD tanto con la actividad física en interiores como en exteriores<sup>(70)</sup>. Esto permite afirmar que la actividad física que se realiza actualmente en interiores debido

al confinamiento contribuye a mantener un adecuado perfil de este micronutriente. Los autores mencionan que son necesarios ensayos controlados que permitan comparar la síntesis de VD a nivel sérico, asociada con la actividad física en ambos entornos, de modo que la diferencia entre los grupos sea la incidencia o ausencia de luz solar<sup>(70)</sup>.

### Efectos de la deficiencia de vitamina D en la COVID-19

Los efectos de la deficiencia de VD durante el curso de la COVID-19 se han documentado y analizado en numerosas publicaciones académicas de diferentes países<sup>(16, 17, 42, 59, 67, 68, 71-73)</sup>. Se han reportado múltiples correlaciones negativas entre los niveles medios de VD y el número de casos de COVID-19<sup>(16, 18, 25, 39, 42, 47)</sup>. Entre las principales relaciones entre la deficiencia de VD y la COVID-19 se encuentran mayores tasas de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y una estancia hospitalaria más prolongada<sup>(49)</sup>. Se sugiere realizar una evaluación completa del estado nutricional y las condiciones de vida de las personas infectadas, con el fin de determinar factores asociados con la deficiencia de este micronutriente<sup>(72)</sup>.

En general, se ha encontrado que hasta el 41 % de la mortalidad por enfermedades respiratorias es estadísticamente atribuible a la insuficiencia o deficiencia de VD. Estas, definidas por niveles sanguíneos de 25 (OH) D de 30 a 50 y <30 nmol/L, respectivamente, son comunes, y representan una gran proporción de la mortalidad por enfermedades respiratorias en los adultos mayores, lo que respalda la hipótesis de que la suplementación con VD<sub>3</sub> podría ser útil para limitar, de cierta manera, la mortalidad de la pandemia de COVID-19<sup>(21, 25, 39, 42)</sup>.

El metaanálisis de Ghasemian y colaboradores incluyó 16 estudios centrados en el papel de la VD en pacientes confirmados con COVID-19, con un total de 4922 participantes. El metaanálisis indicó que el 48 % de los pacientes con COVID-19 sufría deficiencia de VD, y en el 41 % de los pacientes, los niveles de VD eran insuficientes. La conclusión de este estudio fue que el nivel sérico medio de 25 (OH) D era bajo en todos los pacientes con COVID-19<sup>(74)</sup>. Hasta el momento, el mayor estudio poblacional observacional contó con una muestra de más de 4 millones de personas, en el cual se lograron emparejar 52 405 pacientes infectados, con 524 050 individuos de control del mismo sexo, edad y región geográfica. Se logró identificar una fuerte asociación entre la deficiencia de VD y el contagio de

COVID-19. Después de ajustar las características iniciales y los niveles previos de VD se identificó que la adquisición de formulaciones líquidas de VD se asocia como factor protector ante la infección por SARS-CoV-2<sup>(42)</sup>.

Por otra parte, existen otros estudios que encontraron una relación univariable que, al ser ajustadas de acuerdo con los factores de confusión, no respaldan un vínculo potencial entre las concentraciones de VD y el riesgo de infección por SARS-CoV-2, ni que la concentración de VD pueda explicar las diferencias étnicas en la COVID-19<sup>(15, 34, 41)</sup>. También hay estudios que, a pesar de evidenciar que la deficiencia de VD es frecuente entre los pacientes con COVID-19, no logran asociar esta deficiencia con los resultados de la enfermedad<sup>(27, 49)</sup>.

En el estudio de Pizzini y colaboradores, los niveles bajos de VD al inicio de la enfermedad o en el seguimiento de 8 semanas no se relacionaron con la carga de síntomas persistentes, deterioro de la función pulmonar, inflamación en curso o anomalías graves en la tomografía computarizada<sup>(27)</sup>. En contraste, Hernández y colaboradores encontraron deficiencia de VD en el 82,2 % de los casos de COVID-19, en comparación con el 47,2 % de los controles poblacionales. Los autores indican que no se encontró una relación causal entre la deficiencia de VD y la gravedad de la COVID-19, como criterio de valoración combinado o como componentes separados<sup>(49)</sup>.

### Sistema renina-angiotensina (RAS) en la COVID-19

El RAS se encuentra estrechamente relacionado con la fisiopatología de la COVID-19. El SARS-CoV-2 también conduce a una mayor limitación del eje ECA 2/Ang 1-7/Mas (Figura 2), a través de la activación de la metalopeptidasa ADAM17, que libera la ECA 2 de la membrana, lo que da como resultado una pérdida de la actividad contrarreguladora del RAS. Esto supone un aumento de la angiotensina II, que regula positivamente la ADAM17, y que a su vez favorece la absorción del virus. En otras palabras, se establece un círculo vicioso, constante y progresivo que se autogenera por retroalimentación positiva. Este proceso puede contribuir no solo a daño pulmonar, sino a daño cardíaco y vascular, observado en pacientes con COVID-19<sup>(57)</sup>.

Se ha informado que la forma activa de la VD actúa como modulador endocrino negativo del RAS, al inhibir la expresión y generación de renina<sup>(57, 67, 75)</sup>. La represión inducida por 1,25 (OH) 2D sobre la expresión del gen de la renina es independiente de la regulación por retroalimentación de Ang II (Figura 2). Esto deriva en

el aumento de la ingesta de líquidos y sal y un aumento de la presión arterial<sup>(57)</sup>. Por ejemplo, en comparación con sujetos con niveles suficientes de 25 (OH) D ( $\geq 30$  ng/mL), aquellos con insuficiencia (15-29,9 ng/mL) y deficiencia ( $< 15$  ng/mL) tuvieron concentraciones más altas de angiotensina II circulante<sup>(76)</sup>. En consecuencia, la deficiencia persistente en el nivel de VD puede activar el RAS, lo que favorece la enfermedad cardiovascular (ECV) crónica y una disminución de la función pulmonar, además de inducir la activación de la fibrosis pulmonar<sup>(75)</sup>.

### Grupos en riesgo

Los principales grupos en riesgo de deficiencia de VD incluyen mujeres gestantes, niños menores de 5 años, adultos mayores de 65 años, aquellos con poca o ninguna exposición al sol (cobertura corporal completa, poco contacto con el mundo exterior)<sup>(59, 57, 73, 77)</sup>. También se ha documentado que individuos de raza negra, asiática y de minorías étnicas (BAME) presentan una mayor incidencia de deficiencia de VD y, por ende, se consideran como un grupo objetivo de suplementación con VD, para evitar el contagio y progresión de las complicaciones asociadas con la COVID-19<sup>(73, 30, 36)</sup>.

En el caso de los adultos mayores se ha observado que la vejez y las comorbilidades están relacionadas con un suministro insuficiente de VD. Al superar los 60 años se reduce la capacidad de síntesis de VD en la piel, relación que se vuelve progresiva al aumentar la edad. El precursor de la VD en la piel, el 7-dehidrocolesterol, disminuye aproximadamente un 50 % entre los 20 y los 80 años. Esto explica el elevado número de personas mayores con un nivel inadecuado de VD<sup>(57)</sup>. Además de esto, se conoce que el uso de medicamentos generalmente aumenta con la edad. Algunos de estos, como los antibióticos, agentes antiinflamatorios, antihipertensivos y endocrinos, disminuyen los niveles séricos de 25 (OH) D a través de la activación del receptor X de pregnano<sup>(78)</sup>.

A pesar de que la deficiencia de VD es prevalente en la vejez, Macaya y colaboradores reportaron hallazgos que sugieren que esta condición podría tener un mayor impacto en pacientes jóvenes, acentuando posibles complicaciones de la COVID-19 en este grupo etario<sup>(47)</sup>, sin embargo, los niños y los adolescentes rara vez presentan una evolución grave de la enfermedad<sup>(57)</sup>. En algunos casos, la COVID-19 en la infancia y adolescencia se manifiesta en un cuadro clínico poco asociado con las manifestaciones clínicas agudas habituales de la

infección en los demás grupos etarios, mostrando una proporción inusualmente alta de niños con afectación gastrointestinal y síndrome similar a la enfermedad de Kawasaki (EK)<sup>(79)</sup>. En relación con la VD se ha observado que los niños con EK presentan niveles de 25 (OH) D significativamente más bajos (9,17 frente a 23,3 ng/mL), en comparación con los niños sanos de la misma edad<sup>(80)</sup>. Es así como se ha considerado la posibilidad de que la deficiencia de VD, que activa el RAS, promueve el desarrollo y el curso de la EK<sup>(79, 80)</sup>.

En Brasil, un estudio observacional realizado en mujeres sanas de 35 años o más encontró niveles de VD inversamente correlacionados con el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura. La obesidad se relacionó con la insuficiencia de VD, debido a que dificulta la biodisponibilidad de la VD, y puede provocar complicaciones de salud, como el desarrollo de algunos tipos de diabetes. También se encontró una mayor prevalencia de insuficiencia de VD en mujeres que trabajaban en servicios de salud y estética, lo que evidencia que incluso en climas tropicales, la ocupación de una persona puede influir en la exposición al sol y las concentraciones de VD<sup>(81)</sup>. Para el caso de Colombia se ha reportado deficiencia de VD en escolares obesos, lo que se evidenció a través de la asociación inversa de los niveles séricos de la VD con el desarrollo de la adiposidad<sup>(82)</sup>.

### ¿Causa o consecuencia?

Es posible considerar que la relación entre VD y COVID-19 no solo sea unidireccional, de manera que la deficiencia de este micronutriente facilita la adquisición de esta enfermedad infecciosa y predice peores pronósticos. Existe evidencia que apunta a una posible relación inversa entre estos dos estadios. Según un estudio prospectivo de cohortes, los pacientes mayores de 65 años que presentan síntomas de COVID-19 tienen más probabilidades de una deficiencia de VD. Es decir, aquellos pacientes que resultaron positivos para COVID-19 presentaron peores niveles de 25 (OH) D durante y después de los 2 meses, en los cuales se desarrolló el estudio<sup>(33)</sup>. Estos resultados contribuyen al planteamiento de la hipótesis de la existencia de algún mecanismo fisiopatológico, por medio del cual los niveles de VD se reduzcan durante el curso de la COVID-19. Sin embargo, es necesario el desarrollo de estudios a futuro que analicen los factores que influyen directamente sobre los niveles séricos de este micronutriente, como son la alimentación, las horas de exposi-

ción a UVB en los días previos a la hospitalización y el consumo de suplementos de VD.

### El panorama en las comorbilidades

Además, de los grupos en riesgo mencionados anteriormente se han realizado estudios respecto a la relación de la VD y ciertas patologías específicas durante la COVID-19. Ekiz y colaboradores indagaron sobre pacientes infectados por SARS-CoV-2 con síndrome de apnea obstructiva del sueño. En este estudio se describe el riesgo de estos pacientes a padecer síndromes geriátricos, como sarcopenia y fragilidad. Los principales hallazgos de este estudio radican en la importancia de considerar la suplementación con VD, además de la adopción de un régimen de acondicionamiento físico como “armas de defensa” nativas, pero incomparables contra la obesidad, la sarcopenia, la fragilidad y también la COVID-19<sup>(83)</sup>.

Asimismo, se han enfocado algunas revisiones en torno al papel de la VD en patologías crónicas, como la diabetes en el contexto de la COVID-19. Algunas de estas revisiones no han reportado relaciones directas que permitan justificar el tratamiento de esta enfermedad infecciosa, empleando VD en pacientes con diabetes<sup>(29, 84)</sup>. Por otra parte, un estudio evaluó y comparó la prevalencia del déficit de VD en pacientes diabéticos tipo 2 suplementados y no suplementados durante 12 semanas de cuarentena. Se informó que la prevalencia de niveles bajos de calcifediol en la población diabética no suplementada fue extremadamente alta. Cuando se administraron suplementos de VD se obtuvo poco menos del 5 % de pacientes con deficiencia y ninguno con deficiencia grave. Los autores del estudio concluyen que la suplementación de VD es eficaz para prevenir la deficiencia asociada con el confinamiento preventivo ante la pandemia de COVID-19<sup>(46)</sup>.

Otra patología en la cual se han enfocado algunos estudios es en la enfermedad del Parkinson (EP). Se plantea que los adultos mayores con EP tienen aún más riesgo de deficiencias de VD. En la revisión de Hribar y colaboradores se concluyó que la suplementación con VD desempeña un papel en la desaceleración de la EP y en la mejora de la calidad de vida, al mismo tiempo que ofrece una protección adicional contra la COVID-19<sup>(85)</sup>. Por otro lado, Fasano y colaboradores realizaron una encuesta de casos y controles en pacientes con EP no avanzada y COVID-19. Este estudio indicó que el riesgo de adquirir COVID-19 y su mortalidad no difirieron de la población general, pero los síntomas pare-

cieron ser más leves en personas con EP que recibían suplementación de VD<sup>(24)</sup>.

El estudio retrospectivo de casos y controles de Hernández y colaboradores demostró que los pacientes con COVID-19 deficientes en VD tuvieron una mayor prevalencia de hipertensión y ECV, niveles elevados de ferritina y troponina séricas, así como una estancia hospitalaria más prolongada<sup>(49)</sup>. Estos resultados concuerdan con los hallazgos del metaanálisis de Ghasemian y colaboradores, en el cual se obtuvo la siguiente frecuencia de comorbilidades en pacientes con COVID-19: 47,4 % hipertensión, 32,1 % diabetes, 30,4 % ECV, 27,1 % enfermedad renal crónica, 22,0 % obesidad, 17,5 % enfermedades respiratorias, 14,5 % depresión o ansiedad, 7,4 % cáncer y 5,1 % demencia. Los grupos étnicos reportados en los 16 estudios del metaanálisis fueron 92,1 % caucásicos, 10,3 % asiáticos y 1,0 % afrocaribeños, lo que se asocia una vez más con lo mencionado por Whittemore y colaboradores acerca de la relación entre la latitud de un país y la mortalidad por COVID-19<sup>(17, 74)</sup>.

Cabe resaltar que existen comunes denominadores entre varias de las comorbilidades expuestas por Ghasemian y colaboradores, como lo son la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y el riesgo de formación de trombos. Como explican Cooper y colaboradores, estos factores se encuentran inmersos en un complejo sistema que se retroalimenta, y puede llegar a aumentar considerablemente las complicaciones de las comorbilidades en la COVID-19. Se plantea que la hiperinsulinemia participa activamente en la inhibición o secuestro de la VD. La activación de la VD requiere de magnesio, la hiperinsulinemia promueve la depleción del magnesio por medio del aumento de la excreción renal y la reducción de sus niveles intracelulares, además, facilita la disminución de los niveles de VD a través del secuestro de esta en los adipocitos y la inhibición de la hidroxilación (Figura 2)<sup>(58)</sup>.

En la revisión de Cooper y colaboradores también se profundiza en los mecanismos a través de los cuales la hiperinsulinemia desarrolla un papel trombogénico<sup>(58)</sup>. Con base en los hallazgos de esta revisión, los autores recomiendan que los pacientes con COVID-19 admitidos con hiperglucemia o hiperinsulinemia se deben tratar de acuerdo con un algoritmo de manejo restringido de carbohidratos, ya sea de manera enteral o parenteral. Señalan que el grado de restricción se determinará mediante pruebas seriadas de glucosa en sangre, insulina y cetonas. También recomiendan que las soluciones intravenosas que contienen dextrosa deberían



limitarse siempre que sea posible; además, se deberían administrar suplementos de VD, magnesio y zinc<sup>(58)</sup>.

## Suplementación

Dado que la deficiencia de VD se encuentra ampliamente relacionada con peores resultados en la infección aguda del tracto respiratorio y la COVID-19, varios autores han sugerido que el objetivo, tanto de las personas pertenecientes a grupos en riesgo de deficiencia de VD, como personas sin estas condiciones, debería ser elevar las concentraciones de 25 (OH) D por encima de 40 a 60 ng/mL (100 a 150 nmol/L)<sup>(11)</sup>. Para lograr esto se ha recomendado que las personas con riesgo de influenza o COVID-19 consideren tomar 10 000 UI/día de VD<sub>3</sub> durante algunas semanas, para aumentar rápidamente las concentraciones de 25 (OH) D<sup>(11)</sup>.

Desde hace varios años se ha considerado que la suplementación con VD es segura y eficaz contra la infección aguda del tracto respiratorio<sup>(86)</sup>. Además de las relaciones que se han mencionado previamente sobre los niveles positivos de VD y la reducción en las complicaciones de la COVID-19, también se plantea que la suplementación de este micronutriente podría asociarse sinérgicamente con enfoques terapéuticos y hasta profilácticos<sup>(11)</sup>. Uno de estos enfoques sustenta esta hipótesis en la regulación positiva de la VD hacia el péptido antimicrobiano humano o catelicidina LL-37. La VD favorece la expresión de LL-37, péptido que presenta alta similitud estructural con la hélice N-terminal del dominio de unión del SARS-CoV-2 a la ECA 2. Esto permite predecir la unión de LL-37 al dominio de unión de la ECA 2, lo que supondría una barrera que impide la entrada del SARS-CoV-2 al cuerpo humano<sup>(44)</sup>. Otro aspecto relevante es que la LL-37 también modula la señalización de citocinas en el sitio de las infecciones. De acuerdo con lo anterior, se indica que, si bien la VD influye en la transcripción de muchos genes relacionados con la inmunidad, el debilitamiento de la respuesta antimicrobiana de las personas con deficiencia de VD contra el SARS-CoV-2 puede deberse, en parte, a la reducción de LL-37<sup>(56, 87)</sup>.

A pesar de la ausencia de evidencia contundente que asegure la eficacia y seguridad de la suplementación de VD en la COVID-19, son numerosos los estudios que recomiendan adoptar la administración de este micronutriente como un enfoque terapéutico temprano capaz de paliar las complicaciones implícitas en esta enfermedad infecciosa<sup>(11, 19, 21, 38, 39, 42, 56, 84, 88)</sup>. Ensayos clínicos recientes reportaron que la suplementación

con VD puede reducir la incidencia de infecciones respiratorias agudas y la gravedad de las enfermedades del tracto respiratorio en adultos y niños<sup>(89)</sup>. Si bien existen pocos hallazgos similares de ensayos clínicos, se están desarrollando estudios experimentales que permitirán conocer con más exactitud el impacto de la suplementación con VD<sup>(23)</sup>.

Hasta la fecha de la búsqueda de literatura para la presente revisión, la publicación académica más representativa corresponde a un ensayo clínico piloto paralelo, abierto, aleatorizado y doble enmascarado que se llevó a cabo en 76 pacientes hospitalizados por COVID-19. Todos los pacientes hospitalizados recibieron la misma atención, la cual consistió en una combinación de hidroxiquina (400 mg cada 12 horas el primer día, y 200 mg cada 12 horas durante los siguientes 5 días) y azitromicina (500 mg por vía oral durante 5 días). El día de la admisión se eligieron mediante aleatorización electrónica los pacientes a ser suplementados oralmente con calcifediol (0,532 mg), en una proporción de 2 calcifediol:1 sin calcifediol, para un total de 50 personas suplementadas. Los pacientes del grupo de tratamiento continuaron con calcifediol oral (0,266 mg) los días 3 y 7, y luego semanalmente hasta el alta o la admisión en la UCI. Dentro de los resultados de la efectividad del tratamiento se incluyeron la tasa de ingresos y muertes en la UCI. De 50 pacientes tratados con calcifediol, 1 requirió ingreso en UCI (2 %), mientras que de 26 pacientes no tratados, 13 requirieron cuidados intensivos (50 %)<sup>(48)</sup>. Los resultados de este estudio son tanto estadística como clínicamente significativos, y permiten afirmar que la suplementación con VD reduce significativamente la necesidad de tratamiento en la UCI, en pacientes hospitalizados por la COVID-19.

A pesar de lo anterior, Entrenas Castillo y colaboradores señalan que son necesarios ensayos clínicos más grandes con grupos adecuadamente emparejados para mostrar una respuesta definitiva, esto debido a que este estudio presentó en el grupo placebo más pacientes que tenían diabetes (19 % frente a 6 %) e hipertensión (58 % frente a 42 %) en comparación con el grupo intervenido<sup>(48)</sup>. Además de esta importante publicación académica, se han reportado estudios que justifican los beneficios de la suplementación con VD en la COVID-19. Una serie de casos clínicos reportó una considerable recuperación clínica de 4 pacientes diagnosticados con COVID-19, evidenciada por estadías más cortas, menores requerimientos de oxígeno y una reducción en el estado de los marcadores inflamatorios. Asimismo, se normalizaron los niveles de VD. Estos resultados se

obtuvieron tras ser tratados con colecalciferol de 1000 UI diarias (dosis estándar) o ergocalciferol 50 000 UI diarias durante 5 días (dosis alta) como parte de la suplementación<sup>(19)</sup>.

Volviendo al tema de la cosuplementación, un estudio de cohortes observacional que se realizó durante 3 meses identificó 43 pacientes con COVID-19 de 50 años o más. 17 pacientes recibieron suplementación oral con VD (1000 UI)/magnesio (150 mg)/vitamina B<sub>12</sub> (500 µg), mientras que 26 pacientes no. Después de ajustar por factores de confusión (edad e hipertensión), el grupo intervenido se asoció con una reducción significativa en la proporción de pacientes con deterioro clínico que requieren soporte de oxígeno o cuidados intensivos<sup>(28)</sup>.

### Cosuplementación

No solo se ha considerado la suplementación aislada de VD como un enfoque terapéutico ante la COVID-19, también se han planteado ciertas relaciones sinérgicas<sup>(56, 90, 91)</sup>. Se sabe que, de manera similar a la VD, la melatonina presenta una fuerte interacción con el RAS, donde entre varios efectos logra disminuir la expresión de angiotensina I y normalizar los niveles de angiotensina II. Estas dos moléculas modulan las mismas vías de señalización, que se relacionan con los efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antioxidantes, antifibróticos y antiapoptóticos en muchos tejidos, con especial impacto a nivel pulmonar.

Ambos compuestos naturales son altamente seguros para el uso clínico<sup>(90)</sup>. De esta manera, la suplementación combinada de VD con melatonina podría ofrecer una alternativa sinérgica atractiva para la prevención y el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Algo similar ocurre sobre las asociaciones entre el zinc, el selenio, la vitamina K, el magnesio, la quercetina, el estradiol, el hidrocortolato de minociclina, la N-acetilcisteína y la triple terapia antiagregante plaquetaria de aspirina, con la VD en el marco de la COVID-19, sin embargo, el respaldo de la evidencia en estos compuestos aún es débil<sup>(38, 50, 56, 91)</sup>. También se ha indagado sobre la combinación de fármacos antagonistas del receptor de angiotensina tipo I (AT1R), junto con la VD, como una herramienta útil en el tratamiento de la complicación pulmonar de la COVID-19<sup>(92)</sup>. Es así como surgen nuevas oportunidades en el desarrollo de ensayos clínicos, en este caso, con el objetivo de evaluar la utilidad terapéutica de la combinación de VD y melatonina; VD y fármacos antagonistas del AT1R, tanto en pacientes sanos como en infectados por COVID-19,

y comparar los efectos de su administración conjunta frente a su administración individual<sup>(90, 92)</sup>.

Una aproximación más cercana a la cosuplementación de la VD se ha desarrollado en torno a la L-cisteína (LC). Jain y Parsanathan explican por qué el enfoque de cosuplementación que utiliza VD y LC es superior a la suplementación aislada con VD. Plantean una mejora en el estado del glutatión celular, debido a que la LC añadida será beneficiosa de varias formas importantes. Primero, regulará positivamente los genes del metabolismo de VD (DBP/CYP2R1/CYP27A1/RVD), que son necesarios para el transporte e hidroxilación eficientes del colecalciferol, y la activación de la vía RVD/PGC-1a/GLUT4, responsable de las acciones metabólicas de 1,25 (OH) 2D. En segundo lugar, tanto los lípidos como las proteínas son constituyentes integrales de la bicapa de la membrana celular y son esenciales para el mantenimiento de la estructura y las funciones fisiológicas especializadas de varios órganos del cuerpo.

Dicho lo anterior, estos dos micronutrientes son complementarios: VD es lipofílico y LC es hidrofílico. Por tanto, la cosuplementación con VD y LC sería más eficaz para neutralizar la lesión oxidativa tanto en lípidos como en proteínas, y proporcionará una protección antioxidante y antiinflamatoria más fuerte contra el estrés oxidativo inducido por la infección por SARS-CoV-2. De esta manera, es probable que el consumo combinado de precursores de glutatión y VD, en lugar de utilizar únicamente VD en dosis altas, sea una estrategia nueva y potencialmente eficaz para lograr una mayor biodisponibilidad de este micronutriente. Cabe resaltar que los estudios en animales han demostrado que en comparación con la VD sola, la cosuplementación de VD y LC mostró un mayor beneficio en el aumento de los niveles de genes reguladores de glutatión y VD a nivel celular<sup>(93)</sup>. Al igual que los demás compuestos mencionados previamente, como alternativas de cosuplementación, es necesario que la cosuplementación de VD con LC se evalúe a través de ensayos clínicos.

### Oposición a la suplementación

Se han planteado cuatro objeciones para no recomendar la suplementación con VD: las afirmaciones sobre los beneficios de la VD son exageradas; la evidencia de un vínculo con COVID-19 es insuficiente; las sobredosis son teóricamente posibles; y el público podría creer que tomar suplementos de VD los hará “inmunes” a la COVID-19<sup>(59)</sup>.

Adicionalmente, estudios que ratifican la deficiencia de VD durante la COVID-19 no lograron encontrar evidencia clínica de que los suplementos de VD fueran beneficiosos para prevenir o tratar la COVID-19<sup>(40)</sup>, lo que alimenta la controversia sobre la eficacia de la suplementación con este micronutriente. No obstante, ninguna de las cuatro objeciones a la recomendación de administrar suplementos universales de VD está respaldada por la evidencia, y es necesario que los estudios en progreso establezcan criterios capaces de aclarar los beneficios de la suplementación con VD. En la revisión de Benskin se concluyó que a pesar de la ausencia casi total de pautas gubernamentales oficiales que favorezcan los suplementos de VD para disminuir potencialmente el riesgo y la gravedad de COVID-19, es necesario el apoyo entre los profesionales de la salud para corregir y prevenir la deficiencia de VD<sup>(59)</sup>.

### Componente genético

Más allá de la suplementación, la ingesta en la dieta o la cantidad de horas de exposición a luz solar como fuentes de VD, se ha planteado que los niveles séricos de este micronutriente dependen también del componente genético. Batur y colaboradores investigaron la influencia de los polimorfismos del gen de la DBP en la prevalencia y tasa de mortalidad de la COVID-19<sup>(94)</sup>. Estudios siguientes lograron establecer la influencia de los fenotipos de DBP en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Speeckaert y colaboradores compararon la frecuencia del alelo DBP1 en 55 países de Europa, África, Oriente Medio y Asia, con los datos de prevalencia y mortalidad por COVID-19. Se concluyó en este estudio que los portadores de DBP1 podrían ser menos susceptibles a la infección y la mortalidad por COVID-19<sup>(95)</sup>.

Por otra parte, Butler-Laporte y colaboradores, en su estudio de asociación de genoma completo de 443 734 participantes, reportaron hallazgos que no apoyan un papel protector del aumento de los niveles de 25 (OH) D en los resultados de COVID-19 y, por el contrario, sugieren posibles daños. Los autores aseguran que en la actualidad las personas no deben usar suplementos de VD para protegerse contra los resultados de la COVID-19, y los ensayos clínicos en curso deberán monitorizar de cerca las señales de daño<sup>(37)</sup>. Como último resultado en el campo de estudios genéticos, Glinsky plantea que una suplementación tripartita entre quercetina, VD y estradiol puede afectar la expresión del 73 % de los genes humanos que codifican sitios dianas del SARS-CoV-2<sup>(38)</sup>.

### DISCUSIÓN

El estado nutricional de los seres humanos determina en gran medida el funcionamiento normal del sistema inmune ante la respuesta a patógenos externos. Los niveles adecuados de VD resulta ser trascendental para el funcionamiento del sistema inmune, y podría ser de vital importancia para proteger al organismo en presencia del SARS-CoV-2, pues contribuye al mantenimiento de la homeostasis intestinal, participa en el control de la tormenta de citocinas y favorece la respuesta inmune innata y adaptativa. Además, se han evidenciado menores tasas de contagios, mejores pronósticos y evoluciones de los pacientes ante la enfermedad, llegando al punto de disminuir la mortalidad en enfermedades respiratorias, como la COVID-19.

Es importante establecer medidas que atenúen los posibles efectos de las estrategias de prevención ante la pandemia por COVID-19 sobre las concentraciones de VD, ya que estas obligan a la mayoría de las personas a realizar gran parte de sus actividades cotidianas de manera remota, limitando sus desplazamientos y, por ende, la exposición a los rayos UVB.

Como se describió previamente, el confinamiento funge como eje causal de la deficiencia de VD, pues impide la exposición continua a la luz solar y, a la vez, promueve hábitos sedentarios alejados de comportamientos saludables, como la realización de actividad física estructurada y la adopción de una alimentación, en muchos casos, poco saludable. Estos factores se reflejan en bajos niveles séricos de VD y supone un riesgo tanto de contagio como de futuras complicaciones en la COVID-19. Aunque la mayor parte del mundo está retomando progresivamente las actividades cotidianas bajo criterios de bioseguridad, aún son escasas las medidas de promoción tanto de consumo de alimentos fuentes de VD como de rutinas controladas de exposición a los rayos UVB y realización de actividad física.

Teóricamente, todos los grupos etarios se encuentran en riesgo de adquirir COVID-19, pero se sabe que la sintomatología de la enfermedad es proporcional a la edad del individuo y las comorbilidades que se presenten. En patologías crónicas, la rápida y descontrolada respuesta del organismo ante el SARS-CoV-2 puede llegar a ser mortal en pacientes con insuficiencia en VD. En cuanto a los grupos en riesgo de deficiencia de VD, estos son más limitados en comparación con la COVID-19, pero debido a la poca relevancia clínica que tradicionalmente tiene el seguimiento de los niveles séricos de este micronutriente, es común que las

deficiencias de este micronutriente se den y contribuyan en la progresión de patologías concomitantes. Es fundamental reconocer qué pacientes en condición de polimorbilidad presentan deficiencia de VD, a pesar de consumir alimentos fuente de este micronutriente y estar expuestos continuamente a la luz solar. Dicho lo anterior es necesario asumir estrategias encaminadas al objetivo de reducir la mortalidad de la COVID-19, en este caso, controlando en lo posible los comunes denominadores que surgen en ciertas patologías asociadas, y promueven la reducción de la VD.

Si bien, la suplementación con VD es ampliamente considerada como un posible manejo en casos de deficiencia de VD durante la COVID-19, es fundamental resaltar la importancia de un adecuado tamizaje nutricional para poder identificar signos de otras deficiencias nutricionales. Algunos autores han construido protocolos de atención temprana, aún en pacientes que no se encuentran en estados críticos. Caccialanza y colaboradores proponen la implementación de un protocolo rápido y pragmático en la atención nutricional de pacientes con COVID-19, que abarca desde complementos orales, suplementación con VD, hasta nutrición parenteral<sup>(20)</sup>. Una correcta atención nutricional podría pasarse por alto, a pesar de ser potencialmente beneficiosa para obtener mejores resultados clínicos, y ser eficaz para prevenir las consecuencias de la desnutrición en esta población de pacientes; por tanto, proponemos que la suplementación con VD, una vez sea confirmada como segura y eficaz por evidencia estadística y clínicamente significativa, se considere como un elemento más dentro del conjunto de acciones enfocadas a la recuperación o mantenimiento del estado nutricional en pacientes con COVID-19.

Como se encontró en la presente revisión, además de estar asociada como un factor determinante en la adquisición y la posible complicación de la COVID-19, también se ha manifestado la deficiencia de VD como consecuencia de esta enfermedad infecciosa. Es aquí donde radica la importancia de promover hábitos saludables que garanticen la obtención de VD de fuentes alimentarias como alternativa a la suplementación, que además permitan mantener adecuados niveles de este micronutriente antes, durante y después de padecer la COVID-19.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En conclusión, el estado de la literatura científica publicada desde el 2010 hasta el mes de septiembre del 2020

respecto a la VD, función inmune e infección por SARS-CoV-2, ratifica la importancia de mantener adecuados niveles de VD antes, durante y después de la COVID-19. Apropriados niveles de este micronutriente antes de esta enfermedad infecciosa están asociados con menores tasas de contagio; durante la enfermedad predicen mejores resultados en todos los grupos etarios; después de la enfermedad podrían asociarse con menores tasas de reinfección de virus latentes. Es de gran importancia indicar que la literatura científica, disponible hasta la fecha de esta revisión, presenta amplias limitaciones derivadas de potenciales factores de confusión. Una vez más se resalta la necesidad de implementar, lo antes posible, ensayos clínicos controlados aleatorizados que permitan tener un mayor entendimiento del tema, y que den pie a la toma de decisiones enfocadas en la salud pública.

Por tal razón, y de manera prioritaria, es necesario que se promuevan recomendaciones básicas para mantener concentraciones normales de VD, especialmente en grupos en riesgo de déficit de este micronutriente, que además se encuentren en mayor riesgo y vulnerabilidad de contagio de SARS-CoV-2. Estas recomendaciones deberán ir enfocadas mínimamente a los siguientes 3 ítems:

- Aumentar la exposición a la luz solar, que resulta favorable especialmente para los menores de 50 años, exponiendo al sol el 20 % del área corporal (cara y antebrazos) durante 15 minutos, antes de las 10:00 am y después de las 3:00 pm, mínimo 2 veces por semana, evitando el uso de bloqueador solar durante este período<sup>(96)</sup>.
- Consumir alimentos fuente de VD, como pescados, mariscos, vísceras, huevos, lácteos, grasas de origen vegetal, aceites de pescado y alimentos fortificados, entre otros.
- Realizar actividad física regularmente tanto en espacios cerrados como al aire libre, con el fin de garantizar adecuados niveles de VD.

Cada una de estas recomendaciones se podrá ejecutar diariamente y sin restricción alguna, considerando la edad y características particulares de los individuos, en especial, lo referente a actividad física. Son grupos prioritarios los adultos mayores, personas en inmunosupresión asociadas con el tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles, enfermedades infecciosas y malnutrición; mujeres posmenopáusicas, aunque como se mencionó, son medidas válidas para todos los grupos de población, con el ánimo de mantener con-

centraciones de VD adecuadas y mitigar posibles deficiencias promovidas, en parte, por el confinamiento.

Para disminuir la prevalencia de la deficiencia de VD a nivel global es de suma importancia seguir las recomendaciones de expertos en cuanto a los grupos prioritarios, a los cuales se les deben hacer periódicamente mediciones de VD, entre ellos se encuentran personas con osteoporosis, enfermedad renal crónica, obesos, adultos mayores, diabéticos, hipertensos, entre otros grupos también considerados de alto riesgo en COVID-19<sup>(96)</sup>.

La suplementación con VD<sub>3</sub> aún no se encuentra totalmente justificada por la evidencia disponible hasta el mes de septiembre del 2020, sin embargo, su uso clínico en estudios observacionales no ha representado daño en los individuos estudiados, por el contrario, se han encontrado impactos positivos sobre las comorbilidades con impacto cardiovascular, la adquisición y progresión de la COVID-19 y los niveles séricos de 25 (OH) D, además de su posible efecto de reducción en la reactivación viral. También podría ser una alternativa dentro de las estrategias de prevención primaria y secundaria en aquellos individuos con concentraciones insuficientes o deficientes y que además cursan o son población de riesgo de aparición de diferentes patologías, como enfermedades cardiovasculares, metabólicas, cáncer o autoinmunes. Es posible considerar la suplementación en los grupos priorizados por consensos de expertos, como son personas con sarcopenia, población institucionalizada, pacientes con consumo crónico (mayor de 3 meses) de anticonvulsivantes, corticoides, antirretrovirales, anticoagulantes, antimicóticos e inhibidores de aromatasa, diabetes *mellitus* tipo 2 y síndrome metabólico, y enfermedades autoinmunes inflamatorias.

El llamado de esta revisión de la literatura es a continuar la investigación en torno a las relevantes implicaciones de la VD en medio de la pandemia por COVID-19. Si bien ya se están realizando estudios experimentales, como ensayos clínicos controlados, aún es de vital importancia considerar la investigación experimental en temas que, a pesar de ser atractivos teóricamente, como la cosuplementación, es necesario someterlos a pruebas contundentes que controlen estrictamente variables como la edad, el sexo, la etnia, el IMC, la latitud, la presencia de comorbilidades, la latencia viral a través de anticuerpos, la interacción de fármacos, los niveles de 25 (OH) D, el tiempo de exposición a UVB y la actividad física. Así será posible

ampliar la gama de intervenciones terapéuticas ante este fenómeno mundial.

## PUNTOS CLAVE

- Se ha encontrado un posible vínculo entre la deficiencia de vitamina D y un mayor contagio del SARS-CoV-2.
- Bajos niveles de vitamina D posiblemente representen un peor pronóstico de la COVID-19.
- Existe la posibilidad de que el SARS-CoV-2 permanezca en latencia en el cuerpo humano, pudiendo presentarse reactivación viral asociada con niveles bajos de vitamina D.
- La suplementación con vitamina D antes, durante y después de la COVID-19 se podría considerar como un importante enfoque terapéutico, que se debe poner a prueba en ensayos clínicos controlados asignados al azar.
- Existe la necesidad de que se incentive en la población colombiana, la adopción de hábitos que garanticen niveles óptimos de vitamina D.

## Financiación

El presente estudio no tuvo financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Declaración de autoría

ND contribuyó al diseño del estudio, redacción e interpretación de resultados, diseño de cuadros y figuras. MM contribuyó en el análisis y discusión de resultados. PE participó en la concepción y diseño de la revisión, análisis y discusión de resultados. Todos los autores revisaron el manuscrito, acuerdan ser plenamente responsables de garantizar la integridad y precisión del trabajo, y leyeron y aprobaron el manuscrito final.

## Referencias bibliográficas

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2020;21(5):343-60. doi: 10.1631/jzus.B2000083.

3. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020. (Consultado el 8 de septiembre de 2020). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
4. El mundo supera los 25 millones de casos de COVID-19 [Internet]. BBC News Mundo. 2020. (Consultado el 8 de septiembre de 2020). Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-53969199>
5. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(3):359-86. doi: 10.1007/s11481-020-09944-5.
6. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases - Wuhan, China 2019-2020. *CCDC Weekly.* 2020;2(4):61-2. doi: 10.46234/ccdcw2020.017.
7. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev.* 2020;7(6):1012-23. doi: 10.1093/nsr/nwaa036.
8. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the "cytokine Storm" in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
9. Bourke CD, Berkley JA, Prendergast AJ. Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition. *Trends Immunol.* 2016;37(6):386-98. doi: 10.1016/j.it.2016.04.003.
10. Posición de expertos sobre el manejo nutricional del coronavirus COVID-19 [Internet]. Comité Internacional para la Elaboración de Consensos y Estandarización en Nutriología (CIENUT). 2020. (Consultado el 8 de septiembre de 2020). Disponible en: [https://www.cienut.org/comite\\_internacional/declaraciones/paginas/declaracion\\_2.php](https://www.cienut.org/comite_internacional/declaraciones/paginas/declaracion_2.php)
11. 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.* 2020;12(4). doi: 10.3390/nu12040988.
12. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(1):143. doi: 10.1186/s12874-018-0611-x.
13. Sucharew H, Macaluso M. Progress notes: Methods for research evidence synthesis: the scoping review approach. *J Hosp Med.* 2019;14(7):416-8. doi: 10.12788/jhm.3248.
14. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8(1):19-32. doi: 10.1080/1364557032000119616.
15. 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;14(4):561-5. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.050.
16. 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(7):1195-8. doi: 10.1007/s40520-020-01570-8.
17. Whittemore PB. COVID-19 fatalities, latitude, sunlight, and vitamin D. *Am J Infect Control.* 2020;48(9):1042-4. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.193.
18. 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. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19722.
19. Ohaegbulam KC, Swalih M, Patel P, Smith MA, Perrin R. Vitamin D supplementation in COVID-19 patients: A clinical case series. *Am J Ther.* 2020;27(5): e485-90. doi: 10.1097/MJT.0000000000001222.
20. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, Montagna E, Bruno R, Ludovisi S, et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition.* 2020;74:110835. doi: 10.1016/j.nut.2020.110835.
21. 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.* 2020;12(8):2488. doi: 10.3390/nu12082488.
22. 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.* 2020;12(5):1359. doi: 10.3390/nu12051359.
23. Beigmohammadi MT, Bitarafan S, Hoseindokht A, Abdollahi A, Amoozadeh L, Mahmoodi M, et al. Impact of vitamins A, B, C, D, and E supplementation on improvement and mortality rate in ICU patients with coronavirus-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):614. doi: 10.1186/s13063-020-04547-0.
24. Fasano A, Cereda E, Barichella M, Cassani E, Ferri V, Zecchinelli AL, et al. COVID-19 in Parkinson's disease patients living in Lombardy, Italy. *Mov Disord.* 2020;35(7):1089-93. doi: 10.1002/mds.28176.
25. Singh S, Kaur R, Singh RK. Revisiting the role of vitamin D levels in the prevention of COVID-19 infection and mortality in European countries post infections peak. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32:1609-12. doi: 10.1007/s40520-020-01619-8.
26. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0239252.
27. 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.* 2020;12(9):2775. doi: 10.3390/nu12092775.
28. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on severe

- outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020;79-80:111017. doi: 10.1016/j.nut.2020.111017.
29. Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum levels of vitamin C and vitamin D in a cohort of critically ill COVID-19 patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020: A pilot study. *Med Drug Discov*. 2020;8:100064. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100064.
  30. Raisi-Estabragh Z, McCracken C, Bethell MS, Cooper J, Cooper 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 behavioral factors, or by 25(OH)-vitamin D status: Study of 1326 cases from the UK Biobank. *J Public Health*. 2020;42(3):451-60. doi: 10.1093/pubmed/fdaa095.
  31. Daneshkhan 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*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.08.20058578.
  32. Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(10):2141-58. doi: 10.1007/s40520-020-01677-y.
  33. 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. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138712.
  34. Hastie CE, Pell JP, Sattar N. Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *Eur J Nutr*. 2020;60(1):545-8. doi: 10.1007/s00394-020-02372-4.
  35. Maghbooli Z, Ebrahimi M, Shirvani A, Nasiri M, Pazoki M, Kafan S, et al. Vitamin D sufficiency reduced risk for morbidity and mortality in COVID-19 patients. *SSRN*. 2020. doi: 10.2139/ssrn.3616008.
  36. Darling AL, Ahmadi KR, Ward KA, Harvey NC, Alves AC, Dunn-Waters 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*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.29.20084277.
  37. Butler-Laporte G, Nakanishi T, Mooser V, Morrison DR, Abdullah T, Adeleye O, et al. Vitamin D and COVID-19 susceptibility and severity: A mendelian randomization study. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.09.08.20190975.
  38. Glinsky GV. Tripartite combination of candidate pandemic mitigation agents: Vitamin D, quercetin, and estradiol manifest properties of medicinal agents for targeted mitigation of the COVID-19 pandemic defined by genomics-guided tracing of SARS-CoV-2 targets in human cells. *Biomedicines*. 2020;8(5):129. doi: 10.3390/biomedicines8050129.
  39. Pugach IZ, Pugach S. Strong correlation between prevalence of severe vitamin D deficiency and population mortality rate from COVID-19 in Europe. *Wien Klin Wochenschr*. 2021. doi: 10.1007/s00508-021-01833-y.
  40. Pinzon RT, Angela A, Pradana AW. Vitamin D deficiency among patients with COVID-19: Case series and recent literature review. *Trop Med Health*. 2020;48(1):102. doi: 10.1186/s41182-020-00277-w.
  41. Li X, van Geffen J, van Weele M, Zhang X, He Y, Meng X, et al. Genetically-predicted vitamin D status, ambient UVB during the pandemic and COVID-19 risk in UK biobank: Mendelian randomisation study. *medRxiv*. 2020;32(21):32-9. doi: 10.9734/jpri/2020/v32i2130750.
  42. Israel A, Cicurel AA, Feldhamer I, Dror Y, Giveon SM, Gillis D, et al. The link between vitamin D deficiency and COVID-19 in a large population. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.09.04.20188268.
  43. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D deficiency and treatment with COVID-19 incidence. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.05.08.20095893.
  44. Lokhande KB, Banerjee T, Swamy KV, Deshpande M. An in silico scientific basis for LL-37 as a therapeutic and vitamin D as preventive for COVID-19. *chemRxiv*. 2020;(1). doi: 10.26434/chemrxiv.12928202.v1.
  45. Emilion E, Emilion R. Vitamin D Status and COVID-19: Some implications. *Research Square*. 2020;(1). doi: 10.21203/rs.3.rs-65373/v1.
  46. Hernández LA, Fernández PM, Kuzior A, Esteban NRM, Santana-Suarez AD, Quintana-Arroyo S, et al. Vitamin D deficit in type 2 diabetes patients during COVID-19 lockdown with and without supplementation. *Endocrine Abstracts*. 2020;70(EP552). doi: 10.1530/endoabs.70.EP552.
  47. Macaya F, Espejo C, Valls A, Fernández-Ortiz A, González del CJ, Martín-Sánchez FJ, et al. Interaction between age and vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection. *Nutr Hosp*. 2020;37(5):1039-42. doi: 10.20960/nh.03193.
  48. 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;203:105751. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751.
  49. Hernández JL, Nan D, Fernández-Ayala M, García-Unzueta M, Hernández-Hernández MA, López-Hoyos M, et al. Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1343-53. doi: 10.1210/clinem/dgaa733.
  50. Goddek S. Vitamin D3 and K2 and their potential contribution to reducing the COVID-19 mortality rate. *Int J Infect Dis*. 2020;99:286-90. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.080.
  51. Cao Z, Wu Y, Faucon E, Sabatier JM. SARS-CoV-2 & COVID-19: Key-roles of the 'renin-angiotensin' system/vitamin d impacting drug and vaccine developments. *Infect Disor Drug*

- Targets. 2020;20(3):348-9. doi: 10.2174/1871526520999200505174704.
52. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*. 2020;12(7):2097. doi: 10.3390/nu12072097.
  53. Fakhoury HMA, Kvietyts PR, AlKattan W, Anouti FA, Elahi MA, Karras SN, et al. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;200:105663. doi: 10.1016/j.jsmb.2020.105663.
  54. Carlberg C, Campbell MJ. Vitamin D receptor signaling mechanisms: Integrated actions of a well-defined transcription factor. *Steroids*. 2013;78(2):127-36. doi: 10.1016/j.steroids.2012.10.019.
  55. Meftahi GH, Jangravi Z, Sahraei H, Bahari Z. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: The contribution of "inflamm-aging". *Inflamm Res*. 2020;69(9):825-39. doi: 10.1007/s00011-020-01372-8.
  56. Mohammed HMN. Vitamin D supplements improve efficacy of minocycline, N-acetylcysteine and aspirin triple therapy to COVID-19 infection. *Saudi J Biomed Res*. 2020;5(4):59-60. doi: 10.36348/sjbr.2020.v05i04.005.
  57. Biesalski HK. Vitamin D deficiency and co-morbidities in COVID-19 patients - A fatal relationship? *NFS J*. 2020;20:10-21. doi: 10.1016/j.nfs.2020.06.001.
  58. Cooper ID, Crofts CAP, DiNicolantonio JJ, Malhotra A, Elliott B, Kyriakidou Y, et al. Relationships between hyperinsulinaemia, magnesium, vitamin D, thrombosis and COVID-19: Rationale for clinical management. *Open Heart*. 2020;7(2):e001356. doi: 10.1136/openhrt-2020-001356.
  59. Benskin LL. A basic review of the preliminary evidence that COVID-19 risk and severity is increased in vitamin D deficiency. *Front Public Health*. 2020;8:513. doi: 10.3389/fpubh.2020.00513.
  60. Silberstein M. Correlation between premorbid IL-6 levels and COVID-19 mortality: Potential role for vitamin D. *Int Immunopharmacol*. 2020;88:106995. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106995.
  61. López-Romero R, Nambo-Lucio MJ, Salcedo-Carrillo E, Hernández-Cueto MA, Salcedo-Vargas M. El gran desafío de la latencia de SARS-CoV-2: el testículo como reservorio. *Gac Med México*. 2020;156:328-33. doi: 10.24875/GMM.20000295.
  62. Ravioli S, Ochsner H, Lindner G. Reactivation of COVID-19 pneumonia: A report of two cases. *J Infect*. 2020;81(2):e72-3. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.008.
  63. Elsaie ML, Youssef EA, Nada HA. Herpes zoster might be an indicator for latent COVID-19 infection. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13666. doi: 10.1111/dth.13666.
  64. Shors AR. Herpes zoster and severe acute herpetic neuralgia as a complication of COVID-19 infection. *JAAD Case Rep*. 2020;6(7):656-7. doi: 10.1016/j.jcdr.2020.05.012.
  65. Zwart SR, Smith SM. Vitamin D and COVID-19: Lessons from spaceflight analogs. *J Nutr*. 2020;150(10):2624-7. doi: 10.1093/jn/nxaa233.
  66. Kara M, Ekiz T, Ricci V, Kara Ö, Chang KV, Özçakar L. 'Scientific strabismus' or two related pandemics: Coronavirus disease and vitamin D deficiency. *Br J Nutr*. 2020;124(7):736-41. doi: 10.1017/S0007114520001749.
  67. 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*. 2020. doi: 10.1111/joim.13149.
  68. Ramaiah P, Elfaki BAAM, Mustafa MHE. Battle with COVID-19: Role of vitamin D and zinc as a preventive strategy. *J Pharm Res Int*. 2020;32-9. doi: 10.9734/jpri/2020/v32i2130750.
  69. Jones KS, Assar S, Harnpanich D, Bouillon R, Lambrechts D, Prentice A, et al. 25(OH)D2 Half-life is shorter than 25(OH)D3 half-life and is influenced by DBP concentration and genotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3373-81. doi: 10.1210/jc.2014-1714.
  70. Fernandes MR, Barreto W. Association between physical activity and vitamin D: A narrative literature review. *Rev Assoc Médica Bras*. 2017;63(6):550-6. doi: 10.1590/1806-9282.63.06.550.
  71. McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of vitamin D status for enhanced immuno-protection against COVID-19. *Ir Med J*. 2020;113:58.
  72. Siqueira de AMI, Cavalcanti de MPF, Santos de OTLP, da Silva LNM, da Costa RI, Menezes ST. Vitamin A and D deficiencies in the prognosis of respiratory tract infections: A systematic review with perspectives for COVID-19 and a critical analysis on supplementation. *SciELO*. 2020. doi: 10.1590/SciELOPreprints.839.
  73. Siddiqi M. Vitamin D deficiency, COVID-19 and BAME community. *SSRN*. 2020. doi: 10.2139/ssrn.3690987.
  74. Ghasemian R, Shamshirian A, Heydari K, Malekan M, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, et al. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis along with an ecological approach. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.05.20123554.
  75. Mahdavi AM. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID -19. *Rev Med Virol*. 2020:1-6. doi: 10.1002/rmv.2119.
  76. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system. *Clin Chim Acta*. 2010;411(17-18):1354-60. doi: 10.1016/j.cca.2010.05.037.
  77. Mattioli AV, Sciomer S, Cocchi C, Maffei S, Gallina S. Quarantine during COVID-19 outbreak: Changes in diet and physical activity increase the risk of cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(9):1409-17. doi: 10.1016/j.numecd.2020.05.020.



78. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(2):158-66. doi: 10.4161/derm.20731.
79. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: A prospective observational study in Paris, France. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.05.10.20097394.
80. Stagi S, Rigante D, Lepri G, Matucci M, Falcini F. Severe vitamin D deficiency in patients with Kawasaki disease: A potential role in the risk to develop heart vascular abnormalities? *Clin Rheumatol.* 2016;35(7):1865-72. doi: 10.1007/s10067-015-2970-6.
81. Ribeiro H, de Souza de SKV, Oliver SL, de Carvalho RPH, Mendes MM, Charlton K, et al. Does vitamin D play a role in the management of COVID-19 in Brazil? *Rev Saúde Pública.* 2020;54:53. doi: 10.11606/s1518-8787.2020054002545.
82. Gilbert-Diamond D, Baylin A, Mora-Plazas M, Marin C, Arsenault JE, Hughes MD, et al. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: A prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(6):1446-51. doi: 10.3945/ajcn.2010.29746.
83. Ekiz T, Kara M, Özçakar L. Revisiting vitamin D and home-based exercises for patients with sleep apnea facing the COVID-19 quarantine. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(8):1409-10. doi: 10.5664/jcsm.8586.
84. Singh SK, Jain R, Singh S. Vitamin D deficiency in patients with diabetes and COVID-19 infection. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):1033-5. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.071.
85. Hribar CA, Cobbold PH, Church FC. Potential role of vitamin D in the elderly to resist COVID-19 and to slow progression of Parkinson's disease. *Brain Sci.* 2020;10(5):284. doi: 10.3390/brainsci10050284.
86. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
87. Crane-Godreau MA, Clem KJ, Payne P, Fiering S. Vitamin D deficiency and air pollution exacerbate COVID-19 through suppression of antiviral peptide LL37. *Front Public Health.* 2020;8:232. doi: 10.3389/fpubh.2020.00232.
88. Orrù B, Szekeres-Bartho J, Bizzarri M, Spiga AM, Unfer V. Inhibitory effects of vitamin D on inflammation and IL-6 release. A further support for COVID-19 management? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(15):8187-93. doi: 10.26355/eurrev\_202008\_22507.
89. Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, Reeves ME, Xiao J, Lacy C, et al. The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med.* 2020;18(1):322. doi: 10.1186/s12967-020-02488-5.
90. Martín GVM, Insera F, Tajer CD, Mariani J, Ferder L, Reiter RJ, et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci.* 2020;254:117808. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117808.
91. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. *Nutrients.* 2020;12(8):2358. doi: 10.3390/nu12082358.
92. Rafiullah M. Can a combination of AT1R antagonist and vitamin D treat the lung complication of COVID-19? *Am J Med Sci.* 2020;360(4):338-41. doi: 10.1016/j.amjms.2020.07.018.
93. Jain SK, Parsanathan R. Can vitamin D and L-cysteine co-supplementation reduce 25(OH)-vitamin D deficiency and the mortality associated with COVID-19 in African Americans? *J Am Coll Nutr.* 2020;39(8):694-9. doi: 10.1080/07315724.2020.1789518.
94. Karcioğlu BL, Hekim N. The role of DBP gene polymorphisms in the prevalence of new coronavirus disease 2019 infection and mortality rate. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.26409.
95. Speeckaert MM, De Buyzere ML, Delanghe JR. Vitamin D binding protein polymorphism and COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(2):705-7. doi: 10.1002/jmv.26508.
96. Vásquez-Awad D, Cano-Gutiérrez CA, Gómez-Ortiz M, González MA, Guzmán-Moreno R, Martínez-Reyes JJ, et al. Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Medicina.* 2017;39(2):140-57.