



**FACULTAD DE POSGRADOS/MAESTRÍA EN NUTRICIÓN Y DIETÉTICA**

**¿CUÁL ES EL IMPACTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN LA MORTALIDAD, INGRESOS A UCI DE LOS CASOS DE COVID - 19 DESDE EL AÑO 2019 HASTA SEPTIEMBRE DE 2023?**

**AUTORAS:**

**Nd. Arauz Tipanta Gabriela Mercedes  
Md. Calle Cepeda Ana Elizabeth**

**2024**



**FACULTAD DE POSGRADOS/MAESTRÍA EN NUTRICIÓN Y DIETÉTICA**

**¿CUÁL ES EL IMPACTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN LA  
MORTALIDAD,  
INGRESOS A UCI DE LOS CASOS DE COVID - 19 DESDE EL AÑO 2019 HASTA  
SEPTIEMBRE DE  
2023?**

**Trabajo de Titulación presentado en conformidad con los requisitos establecidos  
para optar por el título de Magísteres en Nutrición y Dietética**

**Autoras:**

**Nd. Arauz Tipanta Gabriela Mercedes**

**Md. Calle Cepeda Ana Elizabeth**

**Tesis dirigida por el Prof. Dra. Ivette Valcárcel Pérez**

**2024**

## **DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUÍA**

"Declaro haber dirigido el trabajo, “¿Cuál es el impacto de la suplementación con Vitamina D en la mortalidad, Ingresos a UCI de los casos de Covid - 19 desde el año 2019 hasta septiembre de 2023?”, a través de reuniones periódicas con los estudiantes Arauz Tipanta Gabriela Mercedes, Calle Cepeda Ana Elizabeth, en el módulo “TTMZ0392-9-Proyecto de Titulación”, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación".

**PhD. Ivette Valcárcel Pérez**

**1716053143**

## **DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR**

"Declaro haber revisado este trabajo, “¿Cuál es el impacto de la suplementación con Vitamina D en la mortalidad, Ingresos a UCI de los casos de Covid - 19 desde el año 2019 hasta septiembre de 2023?”, estudiantes Arauz Tipanta Gabriela Mercedes, Calle Cepeda Ana Elizabeth, dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación”

**PhD. Ivette Valcárcel Pérez**

**1716053143**

## **DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE**

"Declaramos que este trabajo es original, de nuestra autoría, que se han citado fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes"

**Nd. Arauz Tipanta Gabriela Mercedes**  
**1717932253**

**Md. Calle Cepeda Ana Elizabeth**  
**1721832937**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a Dios por ser la guía espiritual y fortaleza para cumplir esta meta, a nuestras familias por ser el soporte y pilar fundamental para haber llegado a culminar esta etapa de nuestras vidas, agradecemos de igual manera a nuestra tutora la Dra. Valcárcel por su paciencia y guía durante la elaboración de este proyecto de titulación.

## **DEDICATORIA**

Este trabajo lo dedicamos a nuestras familias por su total apoyo y comprensión durante este periodo de estudio académico, el cual ha sido fundamental para llegar a culminar con éxito esta maestría que significa un paso más en nuestra vida académica y laboral.

## **RESUMEN**

### **Antecedentes y objetivos:**

Mientras la nueva enfermedad del coronavirus (COVID-19) continúa haciendo estragos, la búsqueda de un tratamiento eficaz ha sido hasta ahora inútil. Aún no se han descubierto medicamentos antivirales eficaces contra el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), se ha propuesto que la suplementación con vitamina D es un medio eficaz para reducir el riesgo de infección por COVID-19 y su gravedad. Las bases de datos Pubmed y Lilax fueron revisadas sistemáticamente para determinar el impacto de la suplementación con Vitamina D en la gravedad de la COVID-19 en la población de adultos diagnosticados con SARS-CoV-2 en el mundo, a partir del 2020.

### **Métodos:**

Realizamos búsquedas en Pubmed y Lilax utilizando palabras clave relevantes. Identificando un total de 221 revisiones sistemáticas y metaanálisis según los criterios búsqueda, resultando 14 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión para la redacción de este ensayo.

### **Resultados:**

Trece estudios ((Beran et al., 2022; da Rocha et al., 2021; D'Ecclesiis et al., 2022; Hosseini et al., 2022; Kaur et al., 2022; Kümmel et al., 2022; Rawat et al., 2021; Shah et al., 2021, 2022; Sîrbu et al., 2023; Szarpak et al., 2022; Tentolouris et al., 2022; Zhang et al., 2023)) analizaron las implicaciones de la suplementación de la Vitamina D en diferentes dosis, frecuencia y presentación, para alcanzar valores séricos entre 20 ng/ml – 30 ng/ml como factor protector en la mortalidad en pacientes con COVID – 19 grave.



Se encontraron cinco artículos ((D'Ecclesiis et al., 2022; Hosseini et al., 2022; Kümmel et al., 2022; Shah et al., 2022; Szarpak et al., 2022)) con datos que concuerdan que la suplementación con Vitamina D es beneficiosa en la disminución de la mortalidad en paciente con COVID – 19 (hospitalizados y con requerimientos de unidad de cuidados intensivos), de los cuales 3 exponen un dato estadístico de Risk Ratio inferior a 0.46, dos estudios exponen valores de Odd Ratio el primero de 0.48 y el segundo 0.56, que según los investigadores indican un factor de protección.

Ocho revisiones sistemáticas y metaanálisis ((Beran et al., 2022; da Rocha et al., 2021; Kaur et al., 2022; Rawat et al., 2021; Shah et al., 2021; Sîrbu et al., 2023; Tentolouris et al., 2022; Zhang et al., 2023)), concluyeron que la asociación entre la suplementación de la Vitamina D y la disminución en la mortalidad en paciente con Covid 19 grave, no presenta asociaciones estadísticamente significativas en la mortalidad, indicando que no presenta un efecto protector. Tres estudios indican datos estadísticos con Odd Ratio de 0.93 y cinco estudios con Risk Ratio mayores 0.75, que según sus conclusiones de los autores no indican factor de protección.

De once estudios ((da Rocha et al., 2021; Hosseini et al., 2022; Kümmel et al., 2022; Rawat et al., 2021; Shah et al., 2021, 2022; Sîrbu et al., 2023; Szarpak et al., 2022; Tentolouris et al., 2022; Zaazouee et al., 2023; Zhang et al., 2023)), que analizaron la asociación entre la suplementación de la Vitamina D en diferentes dosis, frecuencia, presentación y la admisión en sala de UCI, nueve estudios encontraron asociaciones estadísticamente significativas, de los

cuales cuatro estudios presentaron valores estadísticos expresados en Odd ratio menores a 0.36 y cinco estudios manifestados en Risk ratio con valores menores a 0.66.

Dos estudios ((Rawat et al., 2021; Zhang et al., 2023)) concluyeron que la asociación entre la suplementación de la Vitamina D y la necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos, en pacientes con Covid 19 grave, no presenta asociaciones estadísticamente significativas. Expresando en datos estadísticos con valores de Risk ratio de 0.64.

### **Conclusión:**

En esta investigación se identificaron estudios realizados con controles aleatorios de alta calidad que han demostrado el beneficio de la suplementación de Vitamina D, respecto de los requerimientos de ingreso a sala de cuidados intensivos.

Por lo tanto, concluimos que la Vitamina D debe considerarse una terapia complementaria de gran interés debido al costo beneficio que esto representa en los servicios de salud de manera global.

Nuestra investigación sugiere que la suplementación de Vitamina D administrada en pacientes COVID 19 grave hospitalizados, no está asociado con una reducción significativa de la mortalidad, por la heterogeneidad del tipo de intervención (dosis, régimen y duración) y las características de la población, pero al momento no hay la suficiente información acerca de la suplementación de Vitamina D relacionada con la mortalidad que indiquen que no presenta un efecto protector.

## **ABSTRACT**

### **Background and objectives:**

As the novel coronavirus disease (COVID-19) continues to rage, the search for an effective treatment has so far been futile. Effective antiviral drugs against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) have not yet been discovered, vitamin D supplementation has been proposed as an effective means of reducing the risk of COVID-19 infection and its gravity. The Pubmed and Lilax databases were systematically reviewed to determine the impact of Vitamin D supplementation on the severity of COVID-19 in the population of adults diagnosed with SARS-CoV-2 in the world, as of 2020.

### **Methods:**

We searched Pubmed and Lilax using relevant keywords. Identifying a total of 221 systematic reviews and meta-analyses according to the search criteria, resulting in 14 studies that met the inclusion criteria for writing this essay.

### **Results:**

Thirteen studies (Beran et al., 2022; da Rocha et al., 2021; D'Ecclesiis et al., 2022; Hosseini et al., 2022; Kaur et al., 2022; Kümmel et al., 2022; Rawat et al., 2021; Shah et al., 2021, 2022; Sîrbu et al., 2023; Szarpak et al., 2022; Tentolouris et al., 2022; Zhang et al., 2023) analyzed the implications of Vitamin D supplementation in different doses, frequency and presentation, to achieve serum values between 20 ng/ml – 30 ng/ml as a protective factor in mortality in patients with COVID – 19 serious.

Five articles were found ((D'Ecclesiis et al., 2022; Hosseini et al., 2022; Kümmel et al., 2022; Shah et al., 2022; Szarpak et al., 2022)) with data that agree that supplementation with

Vitamin D is beneficial in reducing mortality in patients with COVID-19 (hospitalized and with intensive care unit requirements), of which 3 show a Risk Ratio statistical data lower than 0.46, two studies show Odd Ratio values, the first of 0.48 and the second of 0.56, which according to what they investigated indicate a protection factor.

Eight systematic reviews and meta-analyses ((Beran et al., 2022; da Rocha et al., 2021; Kaur et al., 2022; Rawat et al., 2021; Shah et al., 2021; Sîrbu et al., 2023; Tentolouris et al., 2022; Zhang et al., 2023)) concluded that the association between Vitamin D supplementation and the reduction in mortality in patients with severe Covid 19 does not present statistically significant associations in mortality, indicating that it does not present a protective effect. Three studies indicate statistical data with an Odd Ratio of 0.93 and five studies with a Risk Ratio greater than 0.75, which according to the authors' conclusions do not indicate a protective factor.

Of eleven studies ((da Rocha et al., 2021; Hosseini et al., 2022; Kümmel et al., 2022; Rawat et al., 2021; Shah et al., 2021, 2022; Sîrbu et al., 2023; Szarpak et al., 2022; Tentolouris et al., 2022; Zaazouee et al., 2023; Zhang et al., 2023)), which analyzed the association between Vitamin D supplementation in different doses, frequency, presentation and admission to the ICU room, nine studies found statistically significant associations, of which four studies presented statistical values expressed in Odd ratio less than 0.36 and five studies expressed in Risk ratio with values less than 0.66.

Two studies ((Rawat et al., 2021; Zhang et al., 2023)) concluded that the association between Vitamin D supplementation and the need for admission to the intensive care unit, in

patients with severe Covid 19, does not present statistically significant associations. Expressing in statistical data with Risk ratio values of 0.64.

**Conclusion:**

In this research, studies carried out with high-quality randomized controls were identified that have demonstrated the benefit of Vitamin D supplementation, with respect to the requirements for admission to the intensive care room.

Therefore, we conclude that Vitamin D should be considered a complementary therapy of great interest due to the cost-benefit that this represents in health services globally.

Our research suggests that Vitamin D supplementation administered in hospitalized severe COVID 19 patients is not associated with a significant reduction in mortality, due to the heterogeneity of the type of intervention (dose, regimen and duration) and the characteristics of the population, but At the moment there is not enough information about Vitamin D supplementation related to mortality to indicate that it does not have a protective effect.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCION.....	1
CAPITULO 1 .....	4
MARCO TEÓRICO.....	4
1.1 Descripción del problema .....	4
1.2 Antecedentes .....	5
1.3 Justificación.....	7
1.4 Objetivos .....	8
1.4 Conceptualización .....	9
1.4.1 VITAMINA D.....	9
1.4.2 FUNCIONES DE LA VITAMINA D .....	12
1.4.3 MODO DE ACCIÓN DE LA VITAMINA D FRENTE AL COVID-19.....	14
1.4.4 SUPLEMENTACIÓN .....	19
CAPITULO 2 .....	21
MARCO METODOLOGICO.....	21
2.1 Diseño del estudio.....	21
2.2 Universo: .....	21

2.3 Muestra: .....	21
2.4 Criterios de inclusión y exclusión .....	21
2.4 Procedimientos para la recolección y preparación de datos .....	23
2.5 Consideraciones éticas .....	24
2.6 Plan de análisis de datos .....	25
CAPÍTULO 3 .....	27
RESULTADOS .....	27
CAPITULO 4 .....	38
DISCUSIÓN .....	38
4.1 Mortalidad .....	38
4.2 Ingreso a UCI .....	41
4.3 Conclusiones .....	43
4.4 Recomendaciones .....	45
Bibliografía .....	46

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1 Funciones de la Vitamina D.</b>	13
<b>Tabla 2 Variables y Conceptualización</b>	22
<b>Tabla 3 Plan de actuación</b>	26
<b>Tabla 4 Características de los estudios incluidos</b>	29



## INTRODUCCION

Mientras la nueva enfermedad del coronavirus (COVID-19) continúa haciendo estragos, la búsqueda de un tratamiento eficaz ha sido hasta ahora inútil. Aún no se han descubierto medicamentos antivirales eficaces contra el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), se ha propuesto que la suplementación con vitamina D es un medio eficaz para reducir el riesgo de infección por COVID-19 y su gravedad. En un corto período de tiempo, el nuevo coronavirus se ha convertido en un desafío global. El aumento en el número de casos de la enfermedad dicta la necesidad de terapias de bajo costo y ampliamente disponibles para ayudar a prevenir las infecciones por SARS-COV-2 y proteger contra la COVID-19 grave. ((Kümmel et al., 2022))

La prevalencia global de deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml) es alta e incluso mayor para la deficiencia parcial (<30 ng/ml). Varios estudios han reportado datos sobre la prevalencia de niveles bajos de vitamina D en Europa (hasta un 40%) y en los Estados Unidos de América, Canadá e India, donde más del 20% de la población general tiene deficiencia, lo que demuestra que la deficiencia de vitamina D es un problema frecuente en todo el mundo. ((Kümmel et al., 2022))

La síntesis de vitaminas en la piel depende de la exposición a la luz solar, la pigmentación de la piel, la edad y la latitud. La vitamina D exógena se deriva de diferentes fuentes y el consumo varía según las diferentes regiones, patrones dietéticos y países. Sin embargo, aparte de los suplementos dietéticos, los alimentos más ricos en vitamina D son el

pescado y el aceite de pescado, las yemas de huevo y, en menor medida, las setas. Debido a la baja ingesta dietética y la exposición limitada al sol, a menudo es difícil alcanzar niveles plasmáticos adecuados de esta hormona. De hecho, la deficiencia de vitamina D (VDD) es un importante problema de salud mundial, especialmente entre las mujeres embarazadas, las personas de piel oscura, los niños obesos y los adultos. ((D'Ecclesiis et al., 2022))

El virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) induce un estado inflamatorio, evidenciado por marcadores agudos elevados como la interleucina-6 (IL-6), la proteína C reactiva (PCR), la ferritina, el dímero D, etc. y puede provocar daños pulmonares, especialmente en la segunda semana de enfermedad, debido a la "tormenta de citocinas" ((Rawat et al., 2021))

La vitamina D desempeña un papel de señalización en la inmunomodulación innata y adaptativa acompañada con inmunorregulación. Se ha establecido un vínculo entre el reconocimiento de patógenos, la secreción de citocinas, la expresión de receptores nucleares de vitamina D y la 1- $\alpha$ -hidroxilasa (CYP27B1). Las formas activas de vitamina D inducen la producción de péptidos antimicrobianos y apoyan la diferenciación de los monocitos, con la mejora de la capacidad fagocítica y quimiotáctica. La vitamina D conduce a un entorno inmunológico más tolerogénico al regular negativamente la producción de citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  e IL-9) y aumentar el efecto antiinflamatorio. respuestas mediante el bloqueo de las vías NK-kB (p. ej., IL-4, IL-5 e IL-10). Los efectos indirectos y directos sobre la diferenciación de las células T conducen a un fenotipo Th2, y la vitamina D inhibe la proliferación de las células B y la secreción de inmunoglobulinas. ((Kümmel et al., 2022))

Por lo tanto, esta revisión sistemática está diseñada para generar evidencia sobre el uso potencial de suplementos de vitamina D para reducir la mortalidad y los ingresos a la UCI en pacientes hospitalizados con COVID-19. ((Shah et al., 2022))

# CAPITULO 1

## MARCO TEÓRICO

### 1.1 Descripción del problema

Una de las características que llama la atención acerca de la presentación clínica del COVID -19 es que los casos graves presentan síndrome de dificultad respiratoria aguda por la activación de la tormenta de citoquinas, lo que puede llevar a dos desenlaces, el primero la necesidad de ingresar a sala de UCI y el segundo el fallecimiento.

Al tratarse de un virus no se tiene un tratamiento convencional, por lo que despertó el 4 interés en la comunidad científica en buscar estrategias terapéuticas para disminuir los efectos producidos por la COVID -19 y sus complicaciones.

Los beneficios de la Vitamina D en la regulación del calcio y fosforo son conocidas, pero también ha despertado su interés sus propiedades antiinflamatorias, inmunológicas y antitumorales conocidas desde hace más de dos décadas.

Por lo tanto, la suplementación de Vitamina D en pacientes con COVID -19 en niveles óptimos, podrían reducir la severidad y riesgo de mortalidad.

Lo que nos lleva a plantearnos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el impacto de la suplementación con Vitamina D en la Mortalidad, Ingresos a Uci de los casos de Covid-19 desde el año 2019 hasta septiembre de 2023?

## 1.2 Antecedentes

En el sitio donde se inició la pandemia (China), se verificó que la infección causada por el virus aumentó el riesgo de dificultades y muerte en personas de la tercera edad, personas con diabetes, personas hipertensas y que presentan problemas del corazón y pulmones. Sus cuadros clínicos mostraron que estos pacientes tenían entre tres y cuatro veces más complicaciones de respiración que una persona sin enfermedades. (Fuentes-Barría et al., 2021)

Después de los impactos causados por la pandemia, se dio inicio a un sin número de investigaciones con el fin de obtener resultados en cuanto a prevención para el COVID-19, tomando en cuenta que las cepas evolucionan y la enfermedad no se ha logrado detener por completo.

El coronavirus afecta directamente al tracto respiratorio ya sea por infección del virus o por alteración a la respuesta inmunológica. En lugares donde el nivel de temperatura es bajo, la supervivencia del virus es mayor, por ende, en épocas del año donde tenemos menor presencia de radiación solar se puede inferir que existe un nivel bajo de vitamina D. Este suceso conlleva a argumentar que en los casos donde encontramos bajos niveles de vitamina D habrá una ventaja para que los mecanismos de ciertos virus incluyendo el coronavirus tengan facilidad para alterar el epitelio pulmonar y causar la enfermedad en una persona.

Con el avance de la ciencia se ha determinado que la vitamina D es también una prohormona con varios efectos en los distintos tejidos y en ciertos procesos fisiológicos

((Zuluaga, 2011)), varios estudios han demostrado el papel que tiene la vitamina D en la reducción del riesgo de infecciones virales (agudas) a nivel del tracto respiratorio y respecto a la neumonía; mecanismos relacionados a inhibición directa con la replicación de virus o con mecanismos antiinflamatorios.

Existen también estudios donde se indica que la ingesta de vitamina D es una manera segura de prevención contra infecciones respiratorias, así como estudios donde se recomiendan los niveles adecuados de vitamina D que debe existir en la sangre para pacientes que sufren problemas de deficiencia de esta vitamina ((Fuentes-Barría et al., 2021)).

### **1.3 Justificación**

El advenimiento de la pandemia colapso los diferentes sistemas de salud a nivel mundial por no tener conocimiento de su patología y tratamiento, lo que llevo a generar interrogantes de 3 como diagnosticar el COVID – 19 y como hacer un adecuado tratamiento.

En este punto se generó la curiosidad de realizar prevención y una de las maneras fue por medio de la utilización de la Vitamina D por los beneficios ya estudiados en el sistema inmune.

Como médicos y nutricionistas se nos plantean algunas interrogantes acerca de los beneficios y propiedades de la Vitamina D y se generó la necesidad de analizar cuál es su relación con la disminución de los casos graves de COVID -19 respecto de los ingresos a UCI y la mortalidad.

## **1.4 Objetivos**

Objetivo general:

- Determinar el impacto de la suplementación con Vitamina D en la gravedad de la COVID-19 en la población de adultos diagnosticados con SARS-CoV-2 en el mundo, a partir del 2020.

Objetivos específicos:

- Establecer el impacto de la suplementación con Vitamina D en el ingreso UCI.  
- Valorar el impacto de la suplementación con Vitamina D en la mortalidad por la COVID-19



## **1.4 Conceptualización**

### **1.4.1 VITAMINA D**

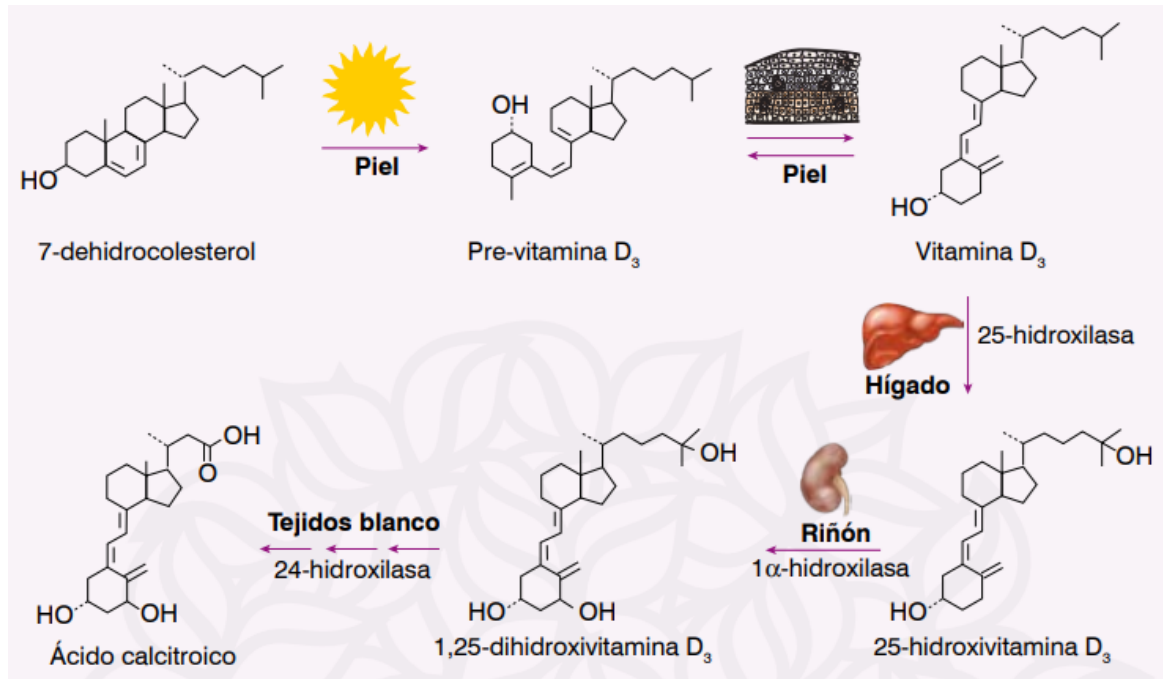
La vitamina D se encuentra agrupada dentro de las vitaminas liposolubles, conocida además por ser una de las vitaminas con mayor antigüedad que otras, considerada también por presentar varias e importantes funciones que ha sobrepasado su papel predominante en la homeostasis cálcica ((Navarro, 2020)).

En el año 1921, el bioquímico Elmer McCollum analizó una sustancia presente en ciertas grasas (aceite de hígado de bacalao) que podía prevenir la afección del raquitismo, fue entonces el origen de la vitamina D (VD) que, siguiendo el orden, era la cuarta vitamina (McCollum intervino en el descubrimiento de la vitamina A). Debido a una falta de control de la vitamina D en suplementos alimenticios en Estados Unidos y Europa hubo una intoxicación en menores de edad, a fines de la segunda guerra mundial, lo que conllevó a la prohibición del uso de estos suplementos en alimentos derivados de la leche, especialmente en países europeos (Canedo, et.al., 2011, como se citó en Navarro et.al, 2020).

La Vitamina D comprende dos moléculas distintas en cuanto a estructura y origen, la vitamina D<sub>2</sub> llamada también ergocalciferol la misma que se origina por la exposición de la radiación solar sobre el esteroide ergosterol en las plantas y la vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol, que se forma en la piel debido a la exposición de los rayos solares; mientras la piel está expuesta a la luz ultravioleta, los fotones son absorbidos por el 7-dehidrocolesterol de la membrana de las células de las capas de la piel (dermis y epidermis) ((Valero Zanuy F Hawkins Carranza, 2007)). La vitamina D se la puede obtener a través de los alimentos, ya sean de origen animal

(colecalfiferol) o vegetal (ergocalciferol). Por otro lado, se encuentra pocos alimentos que sean ricos en esta vitamina (atún, sardina, leche, huevos, manteca, hongos). Indistintamente de la forma de origen de la vitamina D, al pasar por el hígado, la molécula se hidroxila en la posición 25, mediante la 25- hidroxilasa en el hígado ((Vásquez-Awad et al., n.d.)).

**Ilustración 1** Metabolismo de la Vitamina D3



**Fuente:** En el transcurso a la exposición de la luz UV el 7-dehidrocolesterol de la piel es convertido en previtamina D, inmediatamente es convertido a vitamina D<sub>3</sub> a través de un mecanismo que depende del calor. La vitamina D<sub>3</sub> se transporta al hígado unida a la proteína de unión a la vitamina DBP, donde es convertida a 25-hidroxitamina D<sub>3</sub>. Tomado y modificado de Zuluaga et.al., 2011.

Conocida en la actualidad como una múltiple prohormona con numerosos efectos en varios sistemas fisiológicos, lo que lleva a interpretar además la variedad de patologías que están relacionadas con su deficiencia. Actualmente se ha determinado que la vitamina tiene ciertas

funciones en algunos órganos, además de los conocidos (riñón, intestino, paratiroides y huesos). Al adquirir su forma activa, es decir la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, opera por efecto endocrino, autocrino y paracrino (Plum, 2010, como se citó en Zuluaga et.al., 2011).

Particularmente, “la vitamina D en su forma activa funciona como una hormona esteroide que induce respuestas fisiológicas (genómicas y no genómicas) en más de 36 tipos celulares que expresan sus receptores (VDR), lo cual explica su pleitropismo” (Verstyf et.al, 2010, como se citó en Navarro, 2020). Se conoce que, cuando ocurre la activación renal para dar origen a la 1,25-hidroxitamina D<sub>3</sub> se ha descubierto una activación y producción autocrina y paracrina de dicha hormona en varios tejidos extrarrenales, ya sea por la extensa localización de sus receptores VDR, lo que basa la gran importancia fisiológica y el efecto esencial en la salud de los seres humanos (Norman, 2008, como se citó en Navarro, 2020).

En los últimos avances médicos se ha encontrado un incremento relacionado con el metabolismo y el funcionamiento de la VD, ya que algunas enfermedades como el cáncer, la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedades intestinales, autoinmunes y ciertas cardiovasculares podrían presentar relación con las concentraciones séricas en bajos niveles de la vitamina D (López et.al., 2015, como se citó en Navarro et.al, 2020).

## 1.4.2 FUNCIONES DE LA VITAMINA D

Dentro de las principales funciones Zanuy y Carranza, 2007 indican que, la vitamina D sistematiza la transcripción génica por homodimerización y heterodimerización con el receptor X (RXR), receptor específico del ácido 9-cis-retinoico. El producto de respuesta que se forma uniéndose al dímero VDR-RXR se le conoce como elemento de respuesta a la vitamina D (VDRE). Dicho elemento se une al material genético donde se regula la transcripción de un sin número de genes.

Otra de las funciones importantes de la vitamina D es la de incrementar la absorción de calcio y fósforo en el intestino. Asimismo, conduce la expresión de las proteínas movilizadoras de calcio llamadas también calbindinas, que tienen como trabajo el paso del calcio por medio del enterocito. ((Valero Zanuy F Hawkins Carranza, 2007))

La vitamina D permite el ingreso del calcio a la circulación desde la zona basolateral de la célula del intestino por medio de la bomba ATP. En el sistema óseo es la vitamina D la que provoca, por medio de su unión al receptor VDR, la diferenciación de osteoblastos y la producción de proteínas de unión al calcio óseo. la vitamina D incrementa la actividad y la cantidad de osteoclastos necesarios para la reparación de huesos, movilizando calcio óseo. ((Valero Zanuy F Hawkins Carranza, 2007))

A nivel del riñón, la vitamina D incrementa la reabsorción de calcio por medio de un mecanismo semejante al detallado a nivel intestinal.

A continuación, se resumen las funciones más importantes de la vitamina D:

**Tabla 1 Funciones de la Vitamina D.**

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>FUNCIÓN</b>
Mantiene la concentración de calcio intracelular y extracelular en el rango fisiológico. Trabaja como:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimula la resorción ósea.</li> <li>- Induce el paso de stem cell a osteoclastos maduros.</li> <li>- Aumenta la absorción intestinal de calcio.</li> <li>- Aumenta la síntesis de proteína transportadora de calcio intestinal</li> <li>- Aumenta la absorción intestinal de fósforo</li> <li>- Aumenta la reabsorción renal de calcio y fósforo</li> </ul>
Actúa como agente anti proliferativo en cultivos de células tumorales:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Induce su diferenciación</li> <li>- Aumenta la apoptosis de líneas cancerosas.</li> </ul>
Actúa sobre el sistema inmune:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Induce la diferenciación de monolitos a macrófagos</li> <li>- Aumenta la tasa de fagocitosis</li> <li>- Aumenta la producción de enzimas lisosomales</li> <li>- Disminuye la producción de interleucina (IL) 2</li> <li>- Aumenta la IL 10</li> </ul>
Inhibe la proliferación y diferenciación de queratinocitos de la piel	
Reduce la actividad de la renina plasmática y los niveles de angiotensina II	

**Fuente:** Tomado de Zanuy y Carranza, 2007. Metabolismo, Fuentes endógenas y exógenas de la vitamina D. Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas.

### 1.4.3 MODO DE ACCIÓN DE LA VITAMINA D FRENTE AL COVID-19

Al analizar estudios relacionados con la vitamina D, se cree que esta vitamina resultaría favorable sobre la infección del SARS-Cov, existen 2 mecanismos de protección:

a) Mecanismo inmunomodulador y antiinfeccioso:

- *Por barrera física:* este efecto sucede porque la vitamina D mejora las uniones entre células: uniones estrechas, uniones gap y uniones adherentes, debido a que estimulan los genes que van codificando esas proteínas. Sin embargo, a partir de estudios realizados se ha demostrado que los virus modifican la consistencia de esas barreras incrementando su nivel de infección. Las células del sistema inmune tienen receptores de vitamina D (VDR) y enzimas para la síntesis de 1-25 vitamina D ((Fuentes-Barría et al., 2021)).

- *Inmunidad innata celular:* se efectúa por la inducción de péptidos antimicrobianos, como la cathelicidina y la beta-2-defensina. Dichos péptidos son inducidos por la vitamina D. La cathelicidina es activa contra bacterias, virus, hongos y bacilo de Koch, descomponiendo sus membranas también ayuda a reducir la tormenta de citoquinas que sucede en infecciones, como la del COVID-19, inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias de células Th1, como el TNF alfa e interferón gamma. (Huang, et.al., 2020, citado en (Fuentes-Barría et al., 2021))

b) Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

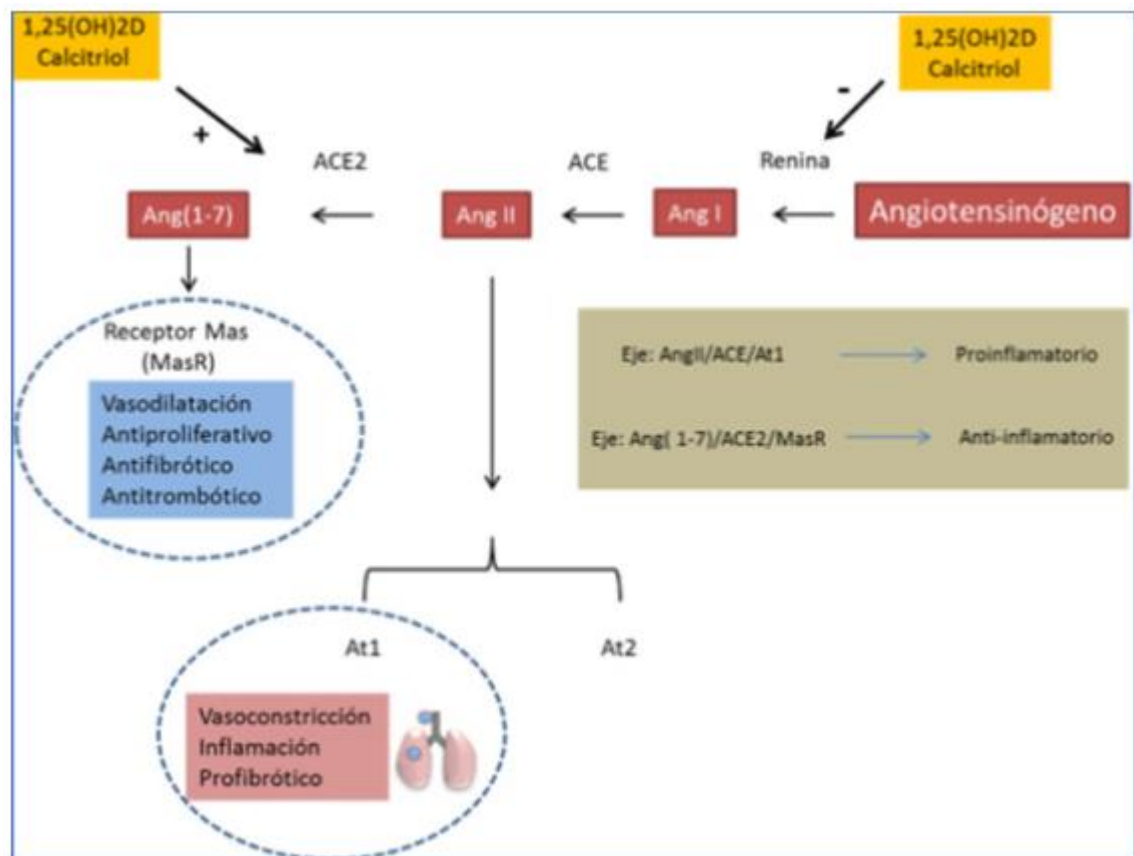
El SRAA1 pretende realizar un control homeostático de la tensión arterial y el medio interno. Frente a una hipotensión se estimula la renina, con el paso de angiotensinógeno a la

---

<sup>1</sup> Sistema hormonal que regula la presión sanguínea, el volumen extracelular corporal y el balance de sodio y potasio.

formación de angiotensina I, que gracias a la acción de la enzima convertidora se transforma en angiotensina II (Ang II), la misma que actúa en el receptor AT1R, generando vasoconstricción e hipertensión y estimulando la secreción de aldosterona. Estudios realizados por el año 2000 identificaron a la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2), la misma que balancea el sistema con un efecto contrario: si Ang II es clivada por ECA2 se transforma en angiotensina 1-7, que actúa en el receptor MAS, produciendo vasodilatación y efecto antiinflamatorio ((Fuentes-Barría et al., 2021)).

**Ilustración 2** Mecanismo de la vitamina D sobre el sistema renina-angiotensina (SRAA) por infección del virus SAR-CoV-2.



**Fuente:** Tomado de Pedreñez et.al., 2022. Análisis del papel de la vitamina D en la defensa inmunitaria contra la COVID-19 en los adultos mayores.

Li, et.al., (2003, como se citó en (Fuentes-Barría et al., 2021)), menciona que, en estudios realizados (comprobados en ratones) *“el virus genera una regulación hacia bajo de ECA2, es decir disminuyéndola, y de esa manera disminuye su acción vasodilatadora, imposibilitando que Ang II se transforme en Ang 1-7, dejando solo la posibilidad de unión a su receptor AT1R”*.

En estudios preliminares se puso en conocimiento que la vitamina D inhibía al SRRA, pero en la actualidad se conoce que es a la renina a la que la inhibe, incluso se sabe también que la ECA2 es un estimulador benefactor ante problemas de hipertensión o presencia SARS-Cov. La enzima convertidora de angiotensina II (ECA-2) es una proteína que ha llamado la atención de investigadores últimamente por su función como receptora del virus SARS-CoV-2, *“es una pieza fundamental que presenta un mayor efecto patógeno por inhibirse en presencia del virus o por estimularse si existen altos niveles de vitamina D”* ((Fuentes-Barría et al., 2021)).

La reducción en la actividad enzima convertidora de angiotensina ECA y el incremento en la actividad en la ECA-2 produce una reducción sobre la liberación de las citocinas que forman parte de los procesos proinflamatorios en infecciones respiratorias severas, asimismo de una recuperación del balance ECA/ECA-2, de forma que la disminución sobre la angiotensina II y aumento del ECA-2 se ha relacionado a un probable efecto de protección sobre el ingreso y replicación del SARS-CoV-2 a nivel de células parenquimáticas pulmonares. Sin embargo, varios estudios, aún no han determinado la relación entre la vitamina D y las infecciones en el tracto respiratorio (Fuentes et.al., 2021).



Varios estudios indicaron que la mortalidad por COVID-19 era mayor en regiones del norte, esto debido a la falta de vitamina D por la baja radiación solar. Sin embargo, en países que se encuentran ubicados al sur del continente como Italia y España, indicaron una alta mortalidad, así como una elevada presencia de hipovitaminosis D ((Reyes Pérez et al., 2020)).

Illie et.al., (2020, como se citó en Pérez et.al., 2020) realizaron un estudio en 20 países europeos, dentro de sus resultados observaron una relación de forma inversa en los niveles de vitamina D con la de COVID-19 ( $r: -0,443$ ;  $p=0,05$ ) y la mortalidad por la enfermedad ( $r: -0,4378$ ;  $p=0,05$ ).

Un estudio realizado por Meltzer et.al., 2020, a 489 pacientes, observaron que el riesgo de tener una infección por COVID-19 estaba relacionada a una edad avanzada, raza no caucásica y por deficiencia de vitamina D, los resultados de esta última condición fueron del 12% frente al 21,6% de los que presentaban insuficiencia. Otro estudio realizado por D'Avolio et.al., 2020, verificaron que los pacientes con PCR positivos presentaban niveles de vitamina D de 11.1ng/ml y los que tuvieron PCR negativa presentaban niveles de 24.6ng/ml ((Reyes Pérez et al., 2020)).

En el metaanálisis realizado por Pereira et.al., donde se analizaron a 8176 personas que presentaban COVID-19, no encontraron una relación entre la deficiencia de vitamina D y un elevado riesgo de infección, pero si reconocieron una relación con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, en los pacientes críticos existe una notable deficiencia de vitamina D, aun sin conocer si actúa como un marcador de gravedad o un factor de riesgo alterable.

En otro metaanálisis donde se utilizaron más de 11000 pacientes provenientes de 25 ensayos clínicos expuso un efecto favorecedor de la vitamina D en la disminución de enfermedades relacionadas a infecciones del tracto respiratorio. El efecto era superior en escenarios con deficiencia grave de vitamina D ( $<10\text{ng/ml}$ ). ((Reyes Pérez et al., 2020)).

En el estudio realizado por Rodríguez, et.al., 2020, encontraron que los pacientes que necesitaron ser hospitalizados a causa del COVID-19, presentaban niveles deficientes de vitamina D ( $16,54 \pm 7.37$ ng/ml), este resultado también se encontró en estudios realizados en Indonesia, donde se asoció la mortalidad con la vitamina D, analizando una muestra de 780 pacientes con SARS-CoV-2, se verificó que en su mayoría los pacientes con insuficiente vitamina D fallecieron.

En el estudio realizado por Tan CW et.al., 2020 en China, a un grupo de 43 pacientes asintomáticos con COVID-19 se evaluó el efecto de la ingesta de suplementos relacionados con colecalciferol (1000UI), magnesio y vitamina B12 en el progreso de la enfermedad. Estos pacientes evaluados ingresaron menos en las unidades de cuidados intensivos y fueron los requirieron menos tanques de oxígeno. Cabe mencionar que otros estudios que utilizaron el colecalciferol no arrojaron los mismos resultados ((Reyes Pérez et al., 2020))

Sin embargo, con los estudios realizados desde que la pandemia ha ido disminuyendo, las hipótesis relacionadas al uso de la vitamina D como medida de solución ante casos de COVID-19, han ido aumento. Es por eso la realización de este estudio, con el fin de verificar u obtener un camino acertado donde se exponga resultados beneficiosos para pacientes con COVID-19 y reportar una posible dosis de vitamina D para mejorar su estado de salud.

#### 1.4.4 SUPLEMENTACIÓN

Bradley et.al., (2020 como se citó en Fuentes 2021), informó que no existe suficiente evidencia que tenga relación a los efectos de la suplementación con vitamina D ante la prevención y tratamiento de infecciones respiratorias agudas, tampoco existe una evidencia del impacto en la suplementación acerca de la gravedad o la duración del cuadro clínico infeccioso (hospitalización). Sin embargo, los estudios relacionados a este tema cada vez presentan mas información y evidencias de la función de la vitamina D.

Un estudio realizado en China que incluyó 62 casos y 80 controles, establecieron un rango de 16.5ng/ml de vitamina D como dosis para prevención o tratamiento frente al COVID-19. Se recomienda mantener niveles por encima de 20 ng/ml y de mejor manera sobre los 30 ng/ml ((Reyes Pérez et al., 2020))

Varios estudios, entre ellos el Consenso Colombiano de Vitamina D, recomiendan conservar niveles de 30ng/ml, inclusive niveles de entre 40 y 50ng/ml o mantener en un nivel de 40 – 60ng/ml para minimizarlo. Lewiecki, 2020, un reciente estudio muestra que la vitamina D en el tratamiento del COVID-19 no causa peligro y es improbable que cause algún daño.

En pacientes con COVID-19, Grant (2020, como se citó en (Fuentes-Barría et al., 2021)) propone una dosis de 10,000 UI/d por un mes para alcanzar rápidamente el rango de 40-60 ng/ml y continuar con 5,000 UI/d.

La falta e insuficiencia de la vitamina D son frecuentes en los adultos mayores esta carencia se ha relacionado a un aumento de mortalidad por enfermedades respiratorias en las personas mayores, lo que sostiene la hipótesis de que la suplementación con vitamina D podría ser ventajosa para frenar la carga de la pandemia de COVID-19, especialmente en esta población

vulnerable (Altamirano et.al., 2022). Dependiendo de las circunstancias del paciente y de las patologías que presente como hipertensión, obesidad, diabetes cardiopatías son más vulnerables a mortalidad por COVID-19, ya que estos pacientes presentan niveles de vitamina D por debajo de (<20 ng/dL).

Las evidencias presentadas en varios metaanálisis, mencionadas anteriormente sustenta el rol de la vitamina D en la disminución del riesgo de presentar COVID-19 y en el desarrollo de la enfermedad hacia resultados graves, también se ha demostrado el grado de infecciones cuando los niveles de vitamina D están bajos, siendo este el resultado comprobado entre la relación vitamina/covid19, pudiendo sugerir la suplementación de vitamina D como prevención y de esta manera retrasar el curso natural de la infección, se sugiere también la administración de vitamina D en los meses de inicio de temporada invernal, ya que presentaría un efecto profiláctico y protector ante al desarrollo de infecciones respiratorias y no solamente originadas por COVID-19, sino también por influenza y las enfermedades bacterianas.

## **CAPITULO 2**

### **MARCO METODOLOGICO**

#### **2.1 Diseño del estudio**

Para la presente investigación se realizó mediante revisión sistemática de literatura científica, por medio de la lectura y análisis crítico de artículos de interés.

#### **2.2 Universo:**

Adultos mayores de 18 años con COVID - 19 grave que presentaron criterios de ingreso a Uci y Mortalidad. Encontrándose un total de 221 artículos.

#### **2.3 Muestra:**

La muestra para el análisis de la información fue de un total de 14 artículos entre revisiones sistemáticas y metaanálisis.

#### **2.4 Criterios de inclusión y exclusión**

Criterios de inclusión:

- Estudios de revisión sistemática y metaanálisis.
- Estudios que incluyan población mayor de 18 años, con diagnóstico positivo de COVID – 19.
- Estudios en los que se administró Vitamina D a pacientes con COVID – 19.
- Estudios en los que los pacientes hayan ingresado a la UCI o fallecido por COVID-19. 6

Criterios de exclusión:

- Estudios que no presentan un diseño claro y los datos no son confiables.

- Estudios de suplementación de Vitamina D en paciente no COVID – 19.
- Estudios que no se encuentren en inglés y español.

**Tabla 2 Variables y Conceptualización**

<b>Variables</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Definición</b>	<b>Categorías/ Rango</b>	<b>Indicadores</b>
Edad (años)	Cuantitativa	Razón	“Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de su muerte” (Rodríguez · 2020)	Años	Media Desviación estándar. Mínimo y Máximo
Sexo	Catagórica	Nominal	“Hace referencia a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombre o mujeres” (Colmenares 2018)	Hombre/ Mujer	Frecuencia y Porcentaje
Suplementación de Vitamina D	Catagórica	Nominal	“Son sustancias que puedes utilizar para agregar nutrientes a tu dieta o para reducir el riesgo de problemas de salud”	Si/No	Frecuencia y Porcentaje

			(Cosman 2020)		
Mortalidad	Cuantitativa	Nominal	“Todas las muertes reportadas en una población determinada” (FAO 2019)	Fallecido/ Vivo	Frecuencia y Porcentaje
Admisión en Uci	Cuantitativa	Nominal	“Referido a la admisión a la unidad de cuidados intensivos en un paciente previamente atendido y tratado en una sala de emergencia u hospitalización” (Valía, Cruz 2019)	Si/No	Frecuencia y Porcentaje

**Elaborado por las autoras**

## **2.4 Procedimientos para la recolección y preparación de datos**

Para la recolección de los datos se utilizó el aplicativo de lectura crítica FLC 3.0 (Plataforma Web 3.0 para Fichas de Lectura Crítica) para obtener las tablas de resumen de la evidencia de la revisión de los artículos y obtener la información para el análisis.

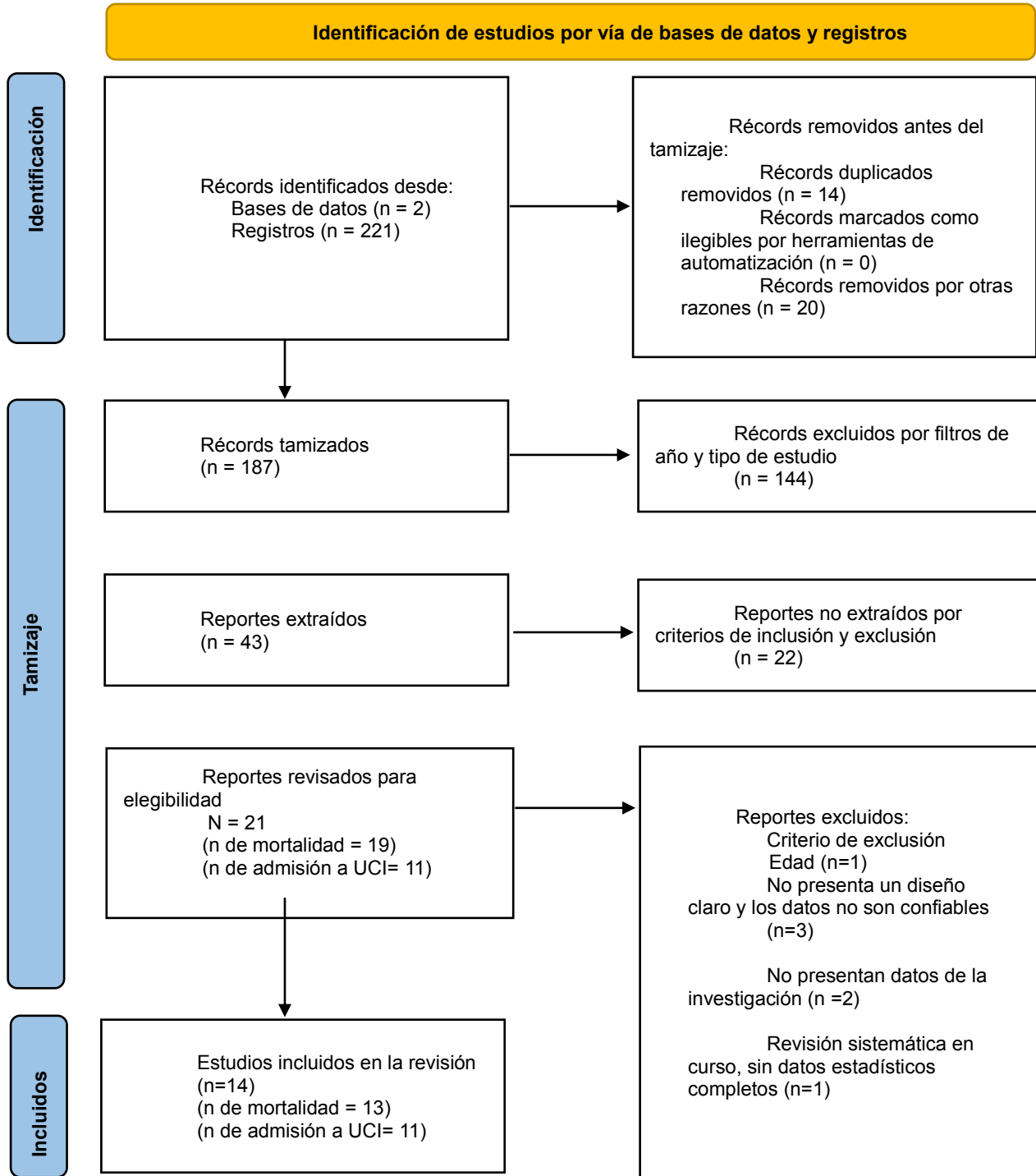
## **2.5 Consideraciones éticas**

La presente investigación tuvo como fin realizar una investigación óptima, la misma que permitió llegar a conclusiones que sirvan para la toma de decisiones a futuro; tomando en cuenta que es una revisión sistemática de artículos científicos los cuales serán citados en su totalidad sin ningún tipo de plagio.



## 2.6 Plan de análisis de datos

El análisis de datos se realizó por medio del método PRISMA



*Tabla 3 Plan de actuación*

<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROYECTO DE INVESTIGACION</b>												
<b>ACTIVIDADES</b>	<b>PRIMER MES</b>				<b>SEGUNDO MES</b>				<b>TERCER MES</b>			
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
<b>Infografía la Pregunta Investigación</b>	X											
<b>Ensayo Caracterización enfoque y la pregunta investigación</b>	X											
<b>Infografía Búsqueda Bibliográfica</b>		X										
<b>Mapa Conceptual del Proyecto de Titulación</b>		X	X									
<b>Escritura Académica del Marco Conceptual del Proyecto de Titulación</b>		X	X	X								
<b>Escritura Académica del Marco Metodológico</b>			X	X	X							
<b>Resumen Escrito</b>				X	X							
<b>Matriz Operacionalización Variables</b>				X	X							
<b>Proyecto de Investigación</b>					X	X						
<b>Base de Datos</b>						X	X					
<b>Informe Descriptivo de los resultados</b>							X	X				
<b>Informe Primer Borrador</b>								X	X			
<b>Informe de análisis del discurso del grupo de discusión</b>								X	X	X		
<b>Presentación del proyecto de titulación</b>										X	X	X

## **CAPÍTULO 3**

### **RESULTADOS**

En la presente investigación se identificaron un total de 221 revisiones sistemáticas y metaanálisis según los criterios búsqueda, se excluyeron 14 estudios por duplicación, 20 removidos por otra razones, 144 por filtros de año y tipo de estudio, 22 por criterios de exclusión e inclusión, quedando un total de 21 artículos revisados por las investigadoras, de los cuales 7 se excluyeron (1 por población pediátrica, 3 por no tener un diseño claro y los datos no fueron confiables, 2 por no presentar datos de la investigación, 1 por ser una revisión sistemática en curso y no presentar datos estadísticos completos), dejando 14 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión para la redacción de este ensayo.

Los estudios incluidos (n = 14) se publicaron entre 2019 y 2023, realizándose en diferentes países de todos los continentes, que incluyeron un total de 133 estudios entre metaanálisis y revisiones sistemáticas, con una población aproximada de 775.819 pacientes.

La edad de los participantes se encontró desde mayores de 18 años hasta los 81 años aproximadamente.

Los valores de vitamina D plasmáticos se definieron en la mayoría de los estudios en tres categorías: valor normal de 20 - 30 ng/ml, deficiencia entre 10 – 20 ng/ml e insuficiencia valores < 10 ng/ml.

En todos los estudios las dosis y la presentación de la suplementación de Vitamina D fueron variables (dosis diaria oral, dosis única oral, dosis única parenteral, dosis múltiple parenteral).

Los estudios se realizaron durante la estancia en hospitalización y la unidad de cuidados intensivos.

**Tabla 4 Características de los estudios incluidos**

Nº	Título	Cita abreviada	Diseño de estudio	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
1	Vitamin D supplementation to treat SARS-CoV-2 positive patients. Evidence from meta-analysis.	Szarpak, L., Filipiak, K. J., Gasecka, A. (2021)	<p><b>Diseño:</b> Metaanálisis</p> <p><b>Objetivos:</b> En el presente documento se buscó resumir los estudios publicados hasta la fecha sobre la suplementación con vitamina D para tratar pacientes positivos al síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2).</p>	<p><b>Tipo de estudios incluidos:</b> Ensayos clínicos randomizados, ensayos clínicos no randomizados</p> <p><b>Método evaluación calidad:</b> Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2 tool) and the Risk of Bias In Non randomized Studies ? of the Interventions (ROBINS-I)</p>	<p><b>Nº estudios incluidos:</b> Estudios: 2 ensayos clínicos randomizados, 5 ensayos clínicos no randomizados Participantes: 2322 pacientes</p> <p><b>Resultados:</b> El uso de vitamina D en comparación con el grupo sin suplementos de vitamina D se asoció con una menor mortalidad a los 14 días (18,8% vs. 31,3%, respectivamente; OR = 0,51; IC 95%: 0,12-2,19; p = 0,36), a menor mortalidad hospitalaria (5,6% vs. 16,1%; OR = 0,56; IC 95%: 0,23-1,37; I2 = 74%; p = 0,20), Menor ingreso a unidad de cuidados intensivos (6,4% vs. 23,4%; OR = 0,19; IC 95%: 0,06-0,54; I2 = 77%; p2 = 0,002).</p>	La suplementación con vitamina D en pacientes positivos para SARS-CoV-2 tiene el potencial de tener un impacto positivo en pacientes con síntomas tanto leves como graves. Como varios estudios de control aleatorios de alta calidad han demostrado un beneficio en la mortalidad hospitalaria, la vitamina D debe considerarse una terapia complementaria de gran interés. Si se demostrara que la vitamina D reduce las tasas de hospitalización y los síntomas fuera del entorno hospitalario, el costo y el beneficio para los esfuerzos globales de mitigación de la pandemia serían sustanciales.	ALTA
2	Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Kümmel, L. S., Krumbein, H., Fragkou, P. C (2021)	<p><b>Diseño:</b> Revisión sistemática vigente</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar la eficacia de la prevención y el tratamiento de la administración de suplementos de vitamina D en el contexto de la</p>	<p><b>Tipo de estudios incluidos:</b> Revisiones sistemáticas</p> <p><b>Método evaluación calidad:</b> Bias 2.0tool (RoB 2)</p>	<p><b>Nº estudios incluidos:</b> Estudios: 8 revisiones sistemáticas Participantes: 657 pacientes</p> <p><b>Resultados:</b> Los estudios informaron que un participante de 50 tratados con vitamina D fue remitido a la UCI, en comparación con 13 de 26 participantes en el grupo control (RR 0,04; IC del 95%:</p>	En conclusión, nuestros hallazgos indican que la suplementación con vitamina D se asocia con la tendencia a reducir la mortalidad y la gravedad clínica relacionadas con la COVID-19, especialmente en pacientes que reciben dosis repetidas de vitamina D, cuando la vitamina D se administró después del diagnóstico de COVID-19. La	ALTA

			enfermedad por coronavirus 2019.		0,01 a 0,29). Los estudios informaron datos de mortalidad al alta hospitalaria que ninguno de los 50 participantes tratados con vitamina D murió, en comparación con dos de 26 participantes en el grupo control (riesgo relativo [RR] 0,11; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,01 a 2,13).	evidencia disponible hasta la fecha es de baja calidad con hallazgos heterogéneos. Por lo tanto, todavía es imposible demostrar el beneficio inmunológico de la suplementación con vitamina D en este contexto.	
3	The Effect of Vitamin D Supplementation on the Length of Hospitalisation, Intensive Care Unit Admission, and Mortality in COVID-19-A Systematic Review and Meta-Analysis.	Sîrbu, A. C., Sabin, O., Bocşan, I. C., Vesa. C. (2023)	<p><b>Diseño:</b> Revisiones sistemáticas incluye metaanálisis</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar la eficacia de la suplementación con vitamina D en COVID-19, centrándose en la duración de la estancia hospitalaria (LOS), el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la mortalidad.</p>	<p><b>Tipo de estudios incluidos:</b> Estudios randomizados controlados con placebo y estudios de etiqueta abierta randomizados</p> <p><b>Método evaluación calidad:</b> RoB 2 assessment tool</p>	<p><b>Nº estudios incluidos:</b> Estudios: 5 estudios randomizados controlados con placebo, 4 estudios de etiqueta abierta randomizados</p> <p><b>Resultados:</b> Seis estudios favorecieron al grupo de vitamina D, pero solo un estudio de los siete que informaron sobre el ingreso en la UCI tuvo un resultado estadísticamente significativo. Se combinaron los datos de los siete estudios y el resultado favoreció significativamente la intervención (cociente de riesgos = 0,63; IC del 95% [0,41; 0,99], p = 0,04). Ocho estudios evaluaron la mortalidad de los pacientes con COVID-19 incluidos, pero los resultados no favorecieron la intervención ni el control. El agrupamiento de los datos de los estudios presentó un resultado similar con un Risk Ratio = 0,93, IC 95% [0,57,</p>	Nuestro estudio sugiere que la suplementación con vitamina D en dosis altas puede ser útil para reducir la duración de la estancia hospitalaria y las tasas de ingreso en la UCI en pacientes infectados con SARS-CoV-2. Sin embargo, debido a la alta heterogeneidad y las limitaciones de nuestro estudio, los resultados deben interpretarse con cautela ya que el beneficio potencial de la suplementación con vitamina D necesita más estudios.	ALTA

					1,52], p = 0,78.		
4	Hospital and laboratory outcomes of patients with COVID-19 who received vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Zaazouee, M. S., Eleisawy, M., Abdalalaziz, A. M.,	<p><b>Diseño:</b> Revisiones sistemáticas y metaanálisis</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar el efecto de la vitamina D en los resultados hospitalarios y de laboratorio de los pacientes con COVID-19.</p>	<p><b>Tipo de estudios incluidos:</b> Ensayos controlados randomizados</p> <p><b>Método evaluación calidad:</b> Cochrane tool</p>	<p><b>N° estudios incluidos:</b> Estudios: 9 ensayos controlados randomizados Participantes: 1586 pacientes</p> <p><b>Resultados:</b> El grupo de vitamina D mostró una reducción significativa del ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (cociente de riesgos = 0,59, intervalo de confianza [IC] del 95% [0,41, 0,84], p = 0,003)</p>	En conclusión, la vitamina D redujo el riesgo de ingreso en la UCI y mostró superioridad en el cambio del nivel de vitamina D en comparación con el grupo control. Sin embargo, otros resultados no mostraron diferencias entre los dos grupos. Se necesitan más ensayos controlados aleatorizados para confirmar estos resultados.	ALTA
5	Clinical significance of micronutrient supplements in patients with coronavirus disease 2019: A comprehensive systematic review and meta-analysis.	Azizullah Beran, Mohammed Mhanna, Omar Srour, 2021	<p><b>Diseño:</b> Revisiones sistemáticas y estudios observacionales no incluyen metaanálisis</p> <p><b>Objetivos:</b> Proporcionar una evaluación cuantitativa de la importancia clínica de estos micronutrientes individuales en COVID-19.</p>	<p><b>Tipo de estudios incluidos:</b> Estudios de revisiones sistemáticas y observacionales, que compararon las poblaciones con suplementación y grupo placebo</p> <p><b>Método evaluación calidad:</b> Cochrane Collaboration tool</p>	<p><b>N° estudios incluidos:</b> Estudios: 4 revisiones sistemáticas, 9 estudios observacionales. Participantes: 3497 pacientes</p> <p><b>Resultados:</b> Catorce estudios evaluaron el impacto de la vitamina D en la mortalidad de 3497 pacientes (927 en vitamina D y 2570 en grupo control). La vitamina D no redujo la mortalidad (RR 0,75, IC del 95%: 0,49-1,17, p = 0,21)</p>	No existe asociación en la disminución de la mortalidad en pacientes recibiendo suplementación con Vitamina D pre o post Covid 19	ALTA
6	Does Vitamin D Improve All-cause Mortality in Critically Ill Adults?	Manpreet Kaur , Kapil Dev Soni , Anjan Trikha 2022	<p><b>Diseño:</b> Revision sistemática y Metaanálisis</p>	<p><b>Tipo de estudios incluidos:</b> Revisiones sistemáticas que</p>	<p><b>N° estudios incluidos:</b> Estudios: 11 ensayos controlados aleatorizados Participantes: 2328</p>	La suplementación con vitamina D en pacientes críticos no tuvo beneficios estadísticamente significativos	ALTA

	An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.		<p><b>Objetivos:</b> Comparar la administración de Vitamina D con placebo o su falta de tratamiento en la UCI</p>	<p>compararon las poblaciones con suplementación y grupo placebo</p> <p><b>Método evaluación calidad:</b> Cochrane Collaboration tool</p>	<p>pacientes</p> <p><b>Resultados:</b> El análisis conjunto de datos de 11 ensayos encontró que la administración de Vitamina D no tiene ningún beneficio en términos de mortalidad por todas las causas en la UCI en comparación con el placebo o la administración de ningún agente a pacientes críticamente enfermos. (Odds ratio 0.93, 95% CI 0.76, 1.13 p = 0.47).</p>	<p>sobre los resultados clínicos en términos de mortalidad general, duración de la ventilación mecánica, duración de la UCI y estancia hospitalaria en el presente metaanálisis.</p>	
7	Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity?: a systematic review.	K. Shah, V.P. Varna, U. Sharma and D. Mavalankar, 2022	<p><b>Diseño:</b> Revisión sistemática sin metaanálisis</p> <p><b>Objetivos:</b> Estudiar el efecto de la suplementación con vitamina D sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19.</p>	<p><b>Tipo de estudios incluidos:</b> Estudios de revisiones sistemáticas y ensayos controlados randomizados que compararon las poblaciones con suplementación y grupo placebo</p> <p><b>Método evaluación calidad:</b> GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) classification.</p>	<p><b>N° estudios incluidos:</b> Estudios: 7 revisiones sistemáticas. Participantes: 548.458 pacientes</p> <p><b>Resultados:</b> Mortalidad: Se descubrió que, en las personas que recibían suplementos de Vitamina D, las probabilidades de mortalidad eran un 52% menores en comparación con las personas que no recibían suplementos de Vitamina D. (OR: 0.48, 95% CI: 0.346-0.664; P &lt; 0.001) Admisión UCI: OR 0.35 (95% CI: 0.28-0.44) con suplementación de Vitamina D.</p>	<p>Suplementación con Vitamina D actúa como terapia protectora para reducir la mortalidad relacionada con COVID 19</p>	ALTA
8	Effects of Vitamin D Supplementation on COVID-19 Related	Hosseini, B., El Abd, A., & Ducharme, F. M. (2022)	<p><b>Diseño:</b> Revisiones sistemáticas y metaanálisis</p>	<p><b>Tipo de estudios incluidos:</b> Ensayos controlados randomizados</p>	<p><b>N° estudios incluidos:</b> Estudios: 3 estudios de revisión no randomizados. Participantes: 3725</p>	<p>Los hallazgos sugieren que la suplementación con vitamina D, administrada en pacientes hospitalizados con</p>	ALTA



	Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis.		<p><b>Objetivos:</b> Evaluar el impacto de la suplementación con vitamina D en los resultados relacionados con la COVID-19.</p>	<p>y estudios de intervención no randomizados</p> <p><b>Método evaluación calidad:</b> Cochrane Handbook risk of bias tool</p>	<p>pacientes</p> <p><b>Resultados:</b> La suplementación con vitamina D se asoció significativamente con una reducción del riesgo de ingreso en la UCI (RR = 0,35, IC 95%: 0,20, 0,62) y de mortalidad (RR = 0,46, IC 95%: 0,30, 0,70). La suplementación con vitamina D no tuvo un impacto significativo en el riesgo de infección por COVID-19, mientras que mostró efectos protectores contra la mortalidad y el ingreso en la UCI en pacientes con COVID-19.</p>	<p>COVID-19, se asocia con una reducción significativa de la mortalidad, el ingreso en la UCI y la necesidad de ventilación mecánica.</p>	
9	Effect of vitamin D supplementation on COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis.	Zhang, Y., Li, J., Yang, M., & Wang, Q. (2023).	<p><b>Diseño:</b> Revisión sistemática y metaanálisis</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar sistemáticamente el impacto de la suplementación con vitamina D en la mortalidad, el ingreso en la UCI y las tasas de ventilación mecánica o intubación en pacientes con COVID-19.</p>	<p><b>Tipo de estudios incluidos:</b> vac&amp;iacute;u</p> <p><b>Método evaluación calidad:</b> Robin-I tool by the Cochrane guidelines for non-randomized studies</p>	<p><b>Nº estudios incluidos:</b> Estudios: 8 estudios controlados randomizados, 8 estudios de cohorte Participantes: 3359 pacientes</p> <p><b>Resultados:</b> El análisis combinado de ensayos controlados aleatorizados mostró que la suplementación con vitamina D no tuvo un efecto significativo en la reducción de la mortalidad (riesgo relativo, RR = 0,94, IC del 95%: 0,69-1,29, p = 0,7). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de ingreso a la UCI (ECA: RR = 0,64; IC del 95%: 0,38-1,08, P = 0,10; estudios de cohortes: RR = 0,32; IC del 95%: 0,08-1,29, P =</p>	<p>Los resultados de esta revisión sistemática y metaanálisis sugieren que la suplementación con vitamina D no tiene un impacto significativo en la reducción de la mortalidad, el ingreso a la UCI y las tasas de ventilación mecánica o intubación entre los pacientes con COVID-19.</p>	ALTA

					0,109).		
10	Insufficient evidence for vitamin D use in COVID-19: A rapid systematic review.	da Rocha, A. P., Atallah, A. N., Aldrighi, J. 2020	<p><b>Diseño:</b> Revisión sistemática sin metaanálisis</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar si la administración de suplementos de vitamina D es segura y eficaz para el tratamiento de la COVID-19.</p>	<p><b>Tipo de estudios incluidos:</b> Ensayos controlados randomizados</p> <p><b>Método evaluación calidad:</b> The risk of bias (RoB 2.0) table per the Cochrane Collaboration recommendations.</p>	<p><b>N° estudios incluidos:</b> Estudios: 3 ensayos controlados randomizados. Participantes: 385 pacientes</p> <p><b>Resultados:</b> No pudimos encontrar diferencias en la mortalidad entre el uso de vitamina D y el placebo [RR 1,49; IC del 95%: 0,55 a 4,05]: evidencia de baja certeza. Los pacientes con COVID-19 que usaron calcifediol más atención estándar presentaron un riesgo significativamente menor de ser admitidos en la UCI en comparación con aquellos que recibieron atención estándar sola [RR 0,04; IC del 95%: 0,01 a 0,29]: evidencia de baja certeza.</p>	El uso de vitamina D asociada a la atención estándar parece aportar algún beneficio a los pacientes con COVID-19. Sin embargo, actualmente la evidencia es insuficiente para respaldar el uso rutinario de vitamina D para el tratamiento de la COVID-19, ya que su eficacia parece depender de la dosis, de los niveles iniciales de vitamina D y del grado de gravedad de la COVID-19.	ALTA
11	The effect of vitamin D supplementation on mortality and intensive care unit admission of COVID-19 patients. A systematic review, meta-analysis and meta-regression. Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis.	Tentolouris, N., Samakidou, G., Eleftheriadou, I., 2021	<p><b>Diseño:</b> Revisiones sistemáticas, metaanálisis y meta regresión.</p> <p><b>Objetivos:</b> El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis fue investigar el efecto de la suplementación con vitamina D sobre la mortalidad y el ingreso en la unidad de cuidados</p>	<p><b>Tipo de estudios incluidos:</b> Estudios randomizados controlados, Estudios controlados no randomizados</p> <p><b>Método evaluación calidad:</b> Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2 tool)</p>	<p><b>N° estudios incluidos:</b> Estudios: 2 estudios randomizados controlados, 8 estudios controlados no randomizados Población: 2938 pacientes</p> <p><b>Resultados:</b> En este metaanálisis se incluyeron un total de 2078 pacientes de nueve estudios hospitalizados por COVID-19 con datos disponibles de mortalidad como resultado; de</p>	Este metaanálisis indica un papel beneficioso de la suplementación con vitamina D en el ingreso a la UCI, pero no en la mortalidad, de los pacientes con COVID-19.	ALTA

			<p>intensivos (UCI) de pacientes con COVID-19.</p>		<p>ellos, 583 recibieron suplementos de vitamina D y 61 (10,46%) fallecieron. Un total de 1.495 pacientes no recibieron suplementos de vitamina D y 386 (25,81%) fallecieron. Las estimaciones resumidas indicaron que la suplementación con vitamina D no redujo la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 (prueba del tamaño del efecto general utilizando el modelo de efectos aleatorios OR: 0,597; IC del 95 %: 0,318-1,121; p = 0,109)</p> <p>En este metaanálisis también se incluyeron un total de 860 pacientes de seis estudios hospitalizados por COVID-19 con datos disponibles sobre la necesidad de UCI como resultado; de ellos, 369 recibieron suplementos de vitamina D y 45 (12,19%) ingresaron en UCI. Un total de 491 pacientes no recibieron suplementos de vitamina D y 129 (26,27%) fueron ingresado en UCI. En general, la suplementación con vitamina D redujo significativamente la necesidad de ingreso a la UCI en pacientes hospitalizados con COVID-19 (prueba del tamaño del efecto general utilizando el modelo de efectos aleatorios OR: 0,326; IC del 95 %: 0,149-0,712; p = 0,005)</p>	
--	--	--	----------------------------------------------------	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

12	Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis.	Shah, K., Saxena, D., & Mavalankar, D. (2021)	<p><b>Diseño:</b> Metaanálisis</p> <p><b>Objetivos:</b> Comprender el efecto de la suplementación oral de vitamina D sobre el requerimiento de unidades de cuidados intensivos (UCI) y la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19.</p>	<p><b>Tipo de estudios incluidos:</b> Ensayos controlados randomizados, estudio caso control retrospectivo</p> <p><b>Método evaluación calidad:</b> Cochrane tool</p>	<p><b>Nº estudios incluidos:</b> Estudio: 2 estudios controlados randomizados, 1 estudio caso control retrospectivo Población: 532 pacientes</p> <p><b>Resultados:</b> Se observó que existe una diferencia estadísticamente significativa (<math>P &lt; 0,0001</math>) entre la tasa de ingreso a la UCI en pacientes con suplementos de vitamina D en comparación con pacientes sin suplementos (odds ratio: 0,36; IC del 95%: 0,210-0,626).</p> <p>Se encontró que los suplementos de vitamina D no tienen ningún efecto sobre la mortalidad en comparación con el tratamiento con placebo/atención habitual (odds ratio: 0,93; IC del 95%: 0,413-2,113; <math>P = 0,87</math>).</p>	Esta revisión sistemática y metaanálisis identificó trece estudios sobre la administración de suplementos de vitamina D en dosis altas en pacientes con COVID-19. Nuestro estudio sugiere que la suplementación con vitamina D en dosis altas puede ser útil para reducir la duración de la estancia hospitalaria y las tasas de ingreso en la UCI en pacientes infectados con SARS-CoV-2. Sin embargo, debido a la alta heterogeneidad y las limitaciones de nuestro estudio, los resultados deben interpretarse con cautela ya que el beneficio potencial de la suplementación con vitamina D necesita más estudios, preferiblemente con múltiples ensayos controlados aleatorizados a gran escala realizados con características de estudio similares.	ALTA
13	Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis	Rawat, D., Roy, A., Maitra, S., 2021	<p><b>Diseño:</b> Revisión sistemática y metaanálisis</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar el impacto de la suplementación con vitamina D en los</p>	<p><b>Tipo de estudios incluidos:</b> Ensayos controlados randomizados, estudios cuasiexperimentales</p> <p><b>Método evaluación calidad:</b> GRADE-PRO approach</p>	<p><b>Nº estudios incluidos:</b> Estudios: 3 ensayos controlados randomizados, 2: estudios cuasiexperimentales Pacientes: 467 participantes</p> <p><b>Resultados:</b> La vitamina D no redujo la mortalidad (RR 0,55; IC del 95 %: 0,22 a 1,39, <math>p = 0,21</math>), ni las</p>	La suplementación con vitamina D no redujo los principales resultados relacionados con la salud, como la mortalidad, las tasas de ingreso a la UCI y la ventilación mecánica. Por lo tanto, se justifica la realización de ensayos controlados aleatorizados bien diseñados	ALTA

			resultados clínicos (mortalidad, ingreso en UCI, ventilación mecánica y cambio en los marcadores inflamatorios) en pacientes diagnosticados con COVID-19.	and risk of bias graph was made using Review Manager 5.4	tasas de ingreso a la UCI (RR 0,20; IC del 95 %: 0,01 a 4,26, p 1?4 0,3)	con características uniformes de la población de estudio, metodología y dosificación uniforme de los fármacos para determinar la eficacia del tratamiento con vitamina D en pacientes con COVID-19.	
14	Vitamin D and SARS-CoV2 infection, severity and mortality: A systematic review and meta-analysis.	Gavioli, C., Martinoli, C., Raimondi, S 2021	<p><b>Diseño:</b> Revisión sistemática y metaanálisis</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar la asociación con la administración de suplementos de vitamina D.</p>	<p><b>Tipo de estudios incluidos:</b> Estudios controlados randomizados y 27 estudios cohorte</p> <p><b>Método evaluación calidad:</b> New Castle-Ottawa quality scale y Cochrane Risk of bias tool</p>	<p><b>N° estudios incluidos:</b> Estudios: 2 estudios controlados randomizados y 27 estudios cohorte Población: 205.565 pacientes</p> <p><b>Resultados:</b> Los modelos de efectos aleatorios mostraron que la suplementación se asoció con un riesgo significativamente menor de enfermedad grave por Covid-19 (SRR 0,38, IC 95 % 0,20-0,72, 6 estudios) y mortalidad (SRR 0,35, IC 95 % 0,17-0,70, 8 estudios).</p>	Encontramos asociaciones significativas de la suplementación con vitamina D con Covid-19, que abarcan riesgos de empeoramiento de la enfermedad y mortalidad, especialmente en temporadas caracterizadas por deficiencia de 25OHD y con pacientes no graves.	ALTA

ELABORADO: Por las autoras

## CAPITULO 4

### DISCUSIÓN

#### 4.1 Mortalidad

Trece estudios ((Beran et al., 2022; da Rocha et al., 2021; D'Ecclesiis et al., 2022; Hosseini et al., 2022; Kaur et al., 2022; Kümmel et al., 2022; Rawat et al., 2021; Shah et al., 2021, 2022; Sîrbu et al., 2023; Szarpak et al., 2022; Tentolouris et al., 2022; Zhang et al., 2023)) analizaron las implicaciones de la suplementación de la Vitamina D en diferentes dosis, frecuencia y presentación, para alcanzar valores séricos entre 20 ng/ml – 30 ng/ml como factor protector en la mortalidad en pacientes con COVID – 19 grave.

Se encontraron cinco artículos ((Beran et al., 2022; da Rocha et al., 2021; D'Ecclesiis et al., 2022; Hosseini et al., 2022; Kaur et al., 2022; Kümmel et al., 2022; Rawat et al., 2021; Shah et al., 2021, 2022; Sîrbu et al., 2023; Szarpak et al., 2022; Tentolouris et al., 2022; Zhang et al., 2023)) con datos que concuerdan que la suplementación con Vitamina D es beneficiosa en la disminución de la mortalidad en paciente con COVID – 19 (hospitalizados y con requerimientos de unidad de cuidados intensivos), de los cuales 3 exponen un dato estadístico de Risk Ratio inferior a 0.46, dos estudios exponen valores de Odd Ratio el primero de 0.48 y el segundo 0.56, que según los investigadores indican un factor de protección.

En un estudio retrospectivo multicéntrico se analizaron 537 pacientes, de los cuales 79 pacientes recibieron 0.532 mg de 25 (OH)D3 vía oral en el primer día, seguido de 0.266 mg por seis días más y luego semanalmente hasta el alta hospitalaría o admisión a sala de

UCI, los rangos de mortalidad en los pacientes con suplementación fueron significativamente menores respecto de los que recibieron placebo.

Shah et al., 2021 en su estudio evidencio que las probabilidades de mortalidad eran aproximadamente 52% menos en comparación con el grupo recibió suplementación de Vitamina D.

En un metaanálisis realizado por Szarpak et al., 2022, llego a la conclusión que el uso de la Vitamina D, en comparación con el grupo sin suplementación se asocio con una menor mortalidad a los 14 días. Del grupo que recibió suplementación con Vitamina D la mortalidad se encontró en el 18.8%, respecto del grupo control al que no se suplemento presentando mortalidad en el 31.3%.

Kummel et.al 2021, señala en su revisión sistemática que de los 50 pacientes que recibieron suplementación con Vitamina D ninguno falleció, comparado con el grupo placebo de 26 participantes en el cual dos pacientes fallecieron, indicando que la suplementación actúa como factor protector en la mortalidad.

Ocho revisiones sistemáticas y metaanálisis ((Beran et al., 2022; da Rocha et al., 2021; Kaur et al., 2022; Rawat et al., 2021; Shah et al., 2021; Sîrbu et al., 2023; Tentolouris et al., 2022; Zhang et al., 2023)), concluyeron que la asociación entre la suplementación de la Vitamina D y la disminución en la mortalidad en paciente con Covid 19 grave, no presenta asociaciones estadísticamente significativas en la mortalidad, indicando que no presenta un efecto protector. Tres estudios indican datos estadísticos con Odd Ratio de 0.93 y cinco

estudios con Risk Ratio mayores 0.75, que según sus conclusiones de los autores no indican factor de protección.

Por su parte Beran et al., 2022, llegó a la conclusión que no hay diferencia estadísticamente significativa, indicando que, del primer grupo de 3497 pacientes, 927 recibieron suplementación de Vitamina D y en el grupo placebo participaron 2570 pacientes, demostrando que la suplementación de Vitamina D no redujo la mortalidad, obteniendo un Risk Ratio de 0.75.

Zhang et al., 2023, en su análisis indica que la suplementación con Vitamina D no tuvo un efecto significativo en la reducción de la mortalidad con un Risk ratio de 0.94.

Según tentolouris (2021), incluyó un total de 2078 pacientes hospitalizados por Covid 19, de los cuales 583 recibieron suplementación de Vitamina D de los cuales 61 pacientes (10.46%) fallecieron, un total de 1495 no recibieron suplementación de los cuales 386 pacientes (25.81%) fallecieron, llegando a la conclusión que la suplementación con Vitamina D no redujo la mortalidad en los pacientes hospitalizados por Covid 19 grave, con un Odd ratio de 0.597.



## 4.2 Ingreso a UCI

De once estudios ((da Rocha et al., 2021; Hosseini et al., 2022; Kümmel et al., 2022; Rawat et al., 2021; Shah et al., 2021, 2022; Sîrbu et al., 2023; Szarpak et al., 2022; Tentolouris et al., 2022; Zazouee et al., 2023; Zhang et al., 2023)), que analizaron la asociación entre la suplementación de la Vitamina D en diferentes dosis, frecuencia, presentación y la admisión en sala de UCI, nueve estudios encontraron asociaciones estadísticamente significativas, de los cuales cuatro estudios presentaron valores estadísticos expresados en Odd ratio menores a 0.36 y cinco estudios manifestados en Risk ratio con valores menores a 0.66.

Según Tentolouris et al., 2022, en su investigación se incluyeron 860 pacientes hospitalizados por Covid 19 con datos disponibles sobre la necesidad de UCI. De estos, 369 pacientes recibieron suplementación de Vitamina D, de los cuales 45 (12.19%) ingresaron en UCI, comparado con 491 pacientes sin suplementación, de los cuales 129 (26.27%) fueron ingresados a cuidados intensivos, indicando que la suplementación con Vitamina D redujo la tasa de ingreso a UCI, con un Odd ratio de 0.326.

Szarpak et al., 2022, en su metaanálisis menciona que el grupo con suplementación de Vitamina D requirió ingreso a la UCI del 6.4% comparado con el grupo placebo con un requerimiento de ingreso a la UCI de 23.4%. Mostrando que la suplementación de Vitamina D disminuye la necesidad de ingreso a UCI, con un Odd ratio de 0.19.

En una revisión sistemática realizada por Kummel et.al, 2021, cita dos estudios (Entrenas Castillo 2020; Murai 2021) en los cuales, Entrenas Castillo 2020 reporta que, de una población de 50 pacientes con suplementación de Vitamina D, 1 requirió cuidados intensivos en comparación con 26 pacientes en el grupo control de los cuales 13 participantes requirieron ingreso a UCI, con un Risk ratio de 0.04.

Murai 2021 por su parte señala que, 119 participantes recibieron suplementación con Vitamina D, de los cuales 19 participantes fueron ingresados a UCI comparado con 118 participantes del grupo control, de los cuales 25 fueron ingresados a la UCI, con un Risk ratio 0.75.

Concluyendo Kümmel et al., 2022 que la suplementación con Vitamina D disminuye la necesidad de ingreso a UCI.

Dos estudios ((Rawat et al., 2021; Zhang et al., 2023)) concluyeron que la asociación entre la suplementación de la Vitamina D y la necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos, en pacientes con COVID 19 grave, no presenta asociaciones estadísticamente significativas. Expresando en datos estadísticos con valores de Risk ratio de 0.64.

### 4.3 Conclusiones

Con la llegada de la pandemia se permitió ampliar el estudio de los beneficios de la suplementación con Vitamina D en el sistema inmune, haciendo referencia a los pacientes con COVID 19, se identificó que presenta un impacto positivo en síntomas tanto leves como graves.

En esta investigación se identificaron estudios realizados con controles aleatorios de alta calidad que han demostrado el beneficio de la suplementación de Vitamina D, respecto de los requerimientos de ingreso a sala de cuidados intensivos.

Por lo tanto, concluimos que la Vitamina D debe considerarse una terapia complementaria de gran interés debido al costo beneficio que esto representa en los servicios de salud de manera global.

Nuestra investigación sugiere que la suplementación de Vitamina D administrada en pacientes COVID 19 grave hospitalizados, no está asociado con una reducción significativa de la mortalidad, por la heterogeneidad del tipo de intervención (dosis, régimen y duración) y las características de la población, pero al momento no hay la suficiente información acerca de la suplementación de Vitamina D relacionada con la mortalidad que indiquen que no presenta un efecto protector.

Posterior a la revisión de los estudios llegamos a la conclusión que a pesar de la evidencia contradictoria que rodea el efecto de la suplementación con Vitamina D ( 25(OH)D3 (calcifediol) ) disminuye los requerimientos de ingreso a sala de cuidados

intensivos, por lo tanto se genera la necesidad de realizar estudios a gran escala para evaluar el papel del calcifediol complementando los tratamientos ya existentes para el COVID 19.

Concluimos que los estudios revisados difieren significativamente en su diseño, dosis, características de la población por lo que se dificulta su interpretación y extrapolación en una población grande.

#### **4.4 Recomendaciones**

Se recomienda realizar estudios controlados, randomizados, doble ciego, de suplementación de Vitamina D con dosis y presentación establecidas, buscando concentraciones séricas específicas en los pacientes para tener bases sobre su efecto protector en la mortalidad en pacientes con COVID 19 grave.

Se sugiere que, a más de la vacunación, incluir la suplementación de Vitamina D una vez analizados que los valores séricos sean superiores a 30 ng/ml, para el fortalecimiento del sistema inmune.

En el país no se han elaborado estudios sobre la Vitamina D y el COVID 19 grave, por lo que se sugiere realizar estudios en pacientes hospitalizados considerando los valores plasmáticos de la Vitamina D prehospitales y hospitalarios, administrando suplementación con calcifediol con dosis, presentación y tiempo de administración estandarizado, de diseño caso control aleatorizado doble ciego.

## Bibliografía

- Beran, A., Mhanna, M., Srour, O., Ayesh, H., Stewart, J. M., Hjouj, M., Khokher, W., Mhanna, A. S., Ghazaleh, D., Khader, Y., Sayeh, W., & Assaly, R. (2022). Clinical significance of micronutrient supplements in patients with coronavirus disease 2019: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, 48, 167–177. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.12.033>
- da Rocha, A. P., Atallah, A. N., Aldrighi, J. M., Pires, A. L. R., dos Santos Puga, M. E., & Pinto, A. C. P. N. (2021). Insufficient evidence for vitamin D use in COVID-19: A rapid systematic review. In *International Journal of Clinical Practice* (Vol. 75, Issue 11). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14649>
- D'Ecclesiis, O., Gavioli, C., Martinoli, C., Raimondi, S., Chiocca, S., Miccolo, C., Bossi, P., Cortinovis, D., Chiaradonna, F., Palorini, R., Faciotti, F., Bellerba, F., Canova, S., Jemos, C., Salé, E. O., Gaeta, A., Zerbato, B., Gnagnarella, P., & Gandini, S. (2022). Vitamin D and SARS-CoV2 infection, severity and mortality: A systematic review and meta-analysis. In *PLoS ONE* (Vol. 17, Issue 7 July). Public Library of Science. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268396>
- Fuentes-Barría, H., Aguilera-Eguía, R., González-Wong, C., Urbano-Cerda, S., Vera-Aguirre, V., Herrera-Serna, B., & Olga-López-soto. (2021). The role of vitamin D on the risk of SARS-Cov-2/covid-19 part I: Narrative review. *Revista Chilena de Nutricion*, 48(4), 630–639. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182021000400630>
- Hosseini, B., El Abd, A., & Ducharme, F. M. (2022). Effects of Vitamin D Supplementation on COVID-19 Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu14102134>

- Kaur, M., Soni, K. D., & Trikha, A. (2022). Does Vitamin D Improve All-cause Mortality in Critically Ill Adults? An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 26(7), 853–862.  
<https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24260>
- Kümmel, L. S., Krumbein, H., Fragkou, P. C., Hünerbein, B. L., Reiter, R., Papathanasiou, K. A., Thölken, C., Weiss, S. T., Renz, H., & Skevaki, C. (2022). Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Immunology*, 13.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1023903>
- Navarro. (2020). *Revista Cubana de Endocrinología*. 2020;31(2):e183. <https://orcid.org/0000-0001-8621-7769>
- Rawat, D., Roy, A., Maitra, S., Shankar, V., Khanna, P., & Baidya, D. K. (2021). “Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis.” In *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* (Vol. 15, Issue 4). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102189>
- Reyes Pérez, R. A., Puente Nieto, A. V., Martínez-Cuazitl, A., Montelongo Mercado, E. A., & Rodríguez Tort, A. (2020). La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. *Revista de Sanidad Militar*, 74(1–2), 106–113.  
<https://doi.org/10.35366/93773>
- Shah, K., Saxena, D., & Mavalankar, D. (2021). Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: A meta-analysis. *QJM*, 114(3), 175–181.  
<https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab009>

- Shah, K., Varna, V. P., Sharma, U., & Mavalankar, D. (2022). Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity?: a systematic review. In *QJM* (Vol. 115, Issue 10, pp. 665–672). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcac040>
- Sîrbu, A. C., Sabin, O., Bocşan, I. C., Vesa, Ştefan C., & Buzoianu, A. D. (2023). The Effect of Vitamin D Supplementation on the Length of Hospitalisation, Intensive Care Unit Admission, and Mortality in COVID-19—A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 15). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu15153470>
- Szarpak, L., Filipiak, K. J., Gasecka, A., Gawel, W., Koziel, D., Jaguszewski, M. J., Chmielewski, J., Gozhenko, A., Bielski, K., Wroblewski, P., Savvitskyi, I., Szarpak, L., & Rafique, Z. (2022). Vitamin D supplementation to treat SARS-CoV-2 positive patients. Evidence from meta-analysis. *Cardiology Journal*, 29(2), 88–96. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0122>
- Tentolouris, N., Samakidou, G., Eleftheriadou, I., Tentolouris, A., & Jude, E. B. (2022). The effect of vitamin D supplementation on mortality and intensive care unit admission of COVID-19 patients. A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 38(4). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3517>
- Valero Zanuy F Hawkins Carranza Unidad De Nutrición Clínica Unidad De, M. Y. (2007). REVISIÓN METABOLISMO, FUENTES ENDÓGENAS Y EXÓGENAS DE VITAMINA D INTRODUCCIÓN (Vol. 16, Issue 4).
- Vásquez-Awad, D., Alberto Cano-Gutiérrez, C., Gómez-Ortiz, A., Ángel González, M., Guzmán-Moreno, R., Ignacio Martínez-Reyes, J., Rosero-Olarte, O., Rueda-Beltz, C., & Luis Acosta-Reyes, J. (n.d.). Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. In *Med* (Vol. 39, Issue 2).



Zaazouee, M. S., Eleisawy, M., Abdalalaziz, A. M., Elhady, M. M., Ali, O. A., Abdelbari, T. M., Hasan, S. M., Almadhoon, H. W., Ahmed, A. Y., Fassad, A. S., Elgendy, R., Abdel-Baset, E. A., Elsayed, H. A., Elsnhory, A. B., Abdraboh, A. B., Faragalla, H. M., Elshanbary, A. A., Kensara, O. A., & Abdel-Daim, M. M. (2023). Hospital and laboratory outcomes of patients with COVID-19 who received vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* (Vol. 396, Issue 4, pp. 607–620). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH.  
<https://doi.org/10.1007/s00210-022-02360-x>

Zhang, Y., Li, J., Yang, M., & Wang, Q. (2023). Effect of vitamin D supplementation on COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. In *Frontiers in Nutrition* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1131103>

Zuluaga. (2011). *Medicina & Laboratorio: Programa de Educación Médica Continua Certificada* Universidad de Antioquia, Edimeco.