

# Impacto de la Vitamina D en la enfermedad de COVID-19: Una revisión bibliográfica

*Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud*

Autor /a: Helena Maria Pérez Rivero, enfermera del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Barranco de la Ballena s/n 35010 Las Palmas de Gran Canaria.

[helenaperezrivero@gmail.com](mailto:helenaperezrivero@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-3787-0096>

Director/a: Laura Brugnara

25 de Enero de 2021



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

**Licencias alternativas (elegir alguna de las siguientes, sustituir la de la página anterior, y eliminar después esta página)**



Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)



Reconocimiento-No comercial-Compartir  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/es/deed.es>)



Reconocimiento-No comercial  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/es/deed.es>)



Reconocimiento-SinObraDerivada  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/es/deed.es>)



Reconocimiento-CompartirIgual  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/es/deed.es>)



Reconocimiento  
(<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/es/deed.es>)

**©**opyright Reservados todos los derechos. Está prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la impresión, la reprografía, el microfilm, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler y préstamo, sin la autorización escrita del autor o de los límites que autorice la Ley de Propiedad Intelectual.

## Índice

<b>Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>9</b>
<b>3. Metodología.....</b>	<b>10</b>
<b>4. Resultados.....</b>	<b>12</b>
• <b>La exposición solar como factor protector ante la COVID-19.....</b>	<b>12</b>
• <b>El déficit de Vitamina D como factor de riesgo.....</b>	<b>13</b>
• <b>El déficit de Vitamina D, más prevalente en la severidad de la COVID-19.....</b>	<b>16</b>
• <b>La Vitamina D como tratamiento para la COVID-19... </b>	<b>19</b>
• <b>Vitamina D, datos demográficos y comorbilidades....</b>	<b>20</b>
<b>5. Discusión.....</b>	<b>24</b>
<b>6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....</b>	<b>28</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>29</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>30</b>
<b>9. Anexo</b>	

## Resumen

La Vitamina D ha alcanzado gran protagonismo en los últimos tiempos debido al hecho de que se ha descubierto que su insuficiencia participa en el desarrollo de diversas enfermedades, entre ellas las respiratorias. Con el objetivo de elucidar las causas de la pandemia provocada por la COVID-19, se ha realizado una revisión bibliográfica que aúna la evidencia científica en relación a la Vitamina D y su impacto en los pacientes positivos para la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, así como de si los valores insuficientes de dicha vitamina suponen un factor de riesgo para padecer la dolencia. Los resultados mostraron que en la mayoría de estudios se afirma la asociación entre la hipovitaminosis y una mayor incidencia de la enfermedad, así como su relación con la exposición solar y determinadas comorbilidades como la hipertensión, la obesidad o la diabetes. Como consecuencia, se ha evidenciado que el déficit de Vitamina D es un factor de riesgo para la enfermedad de COVID-19, y se relaciona con su pronóstico y severidad. La suplementación con Vitamina D como coadyuvante al tratamiento farmacológico podría mejorar el pronóstico de la dolencia, por lo que es pertinente realizar ensayos clínicos en el futuro.

### ***Palabras clave***

COVID-19, SARS-CoV-2, Vitamina D, vit D, 25-hidroxivitamina D, riesgo, aumento.

### **Abstract**

Vitamin D has reach great prominence during these times due to the finding of its insufficiency in the development of some illness, including the respiratory ones. The aim of this study was to discover the pandemic causes provoked by the COVID-19, performing a review that summarized the scientific evidence between Vitamin D and its impact in positive patients with SARS-CoV-2 virus, and to find if insufficient vitamin measures are a risk factor for the disease. Result showed that most of the studies support the association between the hypovitaminosis and an increase incidence of the illness, as well as its relations with sun exposition and some comorbidities like hypertension, obesity or diabetes. As a consequence, it's been discovered that Vitamin D deficit is a risk factor for the COVID-19 disease, and it's related to prognosis and severity. Vitamin D supplementation as a pharmacotherapy adjuvant could improve the prognosis, which is why is relevant to do clinical trials in the future.

***Key words***

COVID-19, SARS-CoV-2, Vitamin D, vit D, 25-hydroxyvitamin D, risk, increase.

## 1. Introducción

En Marzo de este año 2020, el año de la pandemia COVID-19, se dobló la tendencia de búsqueda en relación a la Vitamina D con respecto a enero del mismo año. Su interés ha ido *in crescendo* desde hace más de 10 años (1). Existe una creciente hipovitaminosis D prevalente en la población, y es conocido que ésta participa no sólo en la formación ósea (2), sino que se asocia a diversas infecciones, el cáncer (3) y las enfermedades autoinmunes y cardiovasculares (4). Con el objetivo de intentar prevenir las infecciones graves de la COVID-19 y la mortalidad asociada, la comunidad científica ha decidido poner el punto de mira en la Vitamina D.

La Vitamina D es sintetizada endógenamente, en mayor medida, a través de la exposición de nuestra piel a la radiación ultravioleta de la luz solar (colecalfiferol) o se obtiene, escasamente, mediante su ingestión procedente de la dieta (ergocalciferol). Una vez en el organismo es sintetizada por el hígado dando lugar a la 25-hidroxivitamina D (25OHD) que se utiliza como marcador de los niveles séricos en el organismo (5). Sin embargo, proceso es menos eficiente en personas obesas, de piel oscura o ancianos. Los grupos de alimentos que confieren mayores cantidades de Vitamina D son los pescados grasos, el marisco y la yema de huevo (6). Según la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición en 2017 se recomienda mantener concentraciones séricas de 30-50 ng/ml de

25OHD (75-125nmol/l) para obtener los beneficios de la Vitamina D (7). Conforme a la EFSA (European Food and Safety Authority) en 2016 la ingesta adecuada de Vitamina D para adultos es 15 µg/día, considerando que con ese consumo se alcanzarán niveles de 50 nmol/l (20 ng/ml) o superiores (8), pero la realidad es que existe un déficit poblacional desmedido.

En una revisión sistemática sobre los niveles de Vitamina D en la población mundial publicado en 2014, basándose en 195 estudios publicados entre 1990 y 2011, se determinó que el 88,1% de la población presenta valores por debajo de 75 nmol/l (30 ng/ml), 37,3% por debajo de 50nmol/l (20 ng/ml) y 6,7% por debajo de 25 nmol/l (10 ng/ml) (2).

En el estudio ENALIA, publicado en 2017 en relación al consumo de alimentos en niños y adolescentes en España se detalló que la ingesta de alimentos ricos en Vitamina D fue muy baja en todos los grupos de edad y género, probablemente debido al hecho de que la vitamina D se encuentra en pocos alimentos y que, incluso tras su consumo, produce un efecto modesto en el organismo (9). Por otro lado, el estudio ANIBES analizó los niveles de Vitamina D de la población española general y determinó que más del 90% de la población consumió menos del 80% de las recomendaciones europeas (10).

Desde el inicio del presente año la población mundial ha tenido



conocimiento y ha convivido con un nuevo virus del que la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan, lugar de implosión de la pandemia, informó tras localizar un brote en un mercado de productos alimentarios en Diciembre de 2019. Los científicos identificaron el nuevo virus como el SARS-CoV-2, y la OMS acuñó el nombre de COVID-19: enfermedad infecciosa por Coronavirus-19, el 11 de febrero (11,12). El desconocimiento por un nuevo virus de la familia *Coronaviridae* ha provocado incertidumbre y preocupación a nivel de la comunidad científica y de la población general debido a sus devastadoras consecuencias y a la adquisición de formas de la enfermedad que causan una alta tasa de mortalidad llegando, en España, a superar los 55.000 fallecidos acumulados en el mes de Enero de 2021(13). Con más de 97 millones de casos confirmados a comienzos de año, la comunidad científica continúa investigando las posibles formas de prevención y tratamiento para descubrir el camino que ayude a erradicar esta enfermedad, o a disminuir las consecuencias de contraerla, en la medida de lo posible (14).

Según la OMS, la familia de los Coronavirus "causan infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfriado común hasta enfermedades más graves" (15). En una revisión sistemática y meta-análisis en 2017, previo a la aparición del nuevo virus, Martineau y compañeros concluyeron que la suplementación con Vitamina D protege "contra las infecciones agudas del tracto respiratorio por

encima de todo”, disminuyendo su riesgo (16). Bajo esta premisa han aparecido novedosos estudios que inciden en la importancia de la Vitamina D en pacientes diagnosticados con COVID-19. Según Weir y otros, la Vitamina D reduce la gravedad del pacientes positivo en COVID-19 y ofrecer su suplementación puede producir una reducción del impacto de la pandemia (17). Meltzer y compañeros proponen en Mayo un estudio de cohorte retrospectivo, donde se analizaron los niveles de Vitamina D de pacientes diagnosticados con la enfermedad entre Marzo y Abril del 2020, y se determinó que existe una asociación entre el déficit de Vitamina D en el organismo con respecto al riesgo de tener una infección por COVID-19 (18). De hecho, los grupos de riesgo de la COVID-19 son “adultos mayores, obesos, diabéticos, hipertensos y con afecciones cardiovasculares, enfermedades que se presentan en personas con déficit de Vitamina D (19).

En este sentido, según Bedford, el 90% de las muertes en Estados Unidos provocadas por el COVID-19 han sido en mayores de 55 años (20). Por otro lado, en otra revisión se concluye que los americanos de origen africano tienen una mayor incidencia de déficit de Vitamina D (21). Así, pueden existir varios factores no modificables de los individuos que supongan un riesgo para presentar valores de la vitamina inferiores a los deseados y, por ende, para padecer la enfermedad provocada por el virus del SARS-CoV-2. Además, en otro

estudio realizados en el archipiélago Balear se determina que, a pesar de la alta exposición solar de sus ciudadanos, un porcentaje alto presenta niveles de Vitamina D menores de lo recomendado (22). Y es que, posiblemente, existan elementos que jueguen un papel definitorio en estos términos sobre los que no se ha puesto el punto de mira todavía o convenientemente.

Es por todo ello que se plantea la cuestión del impacto que puede ocasionar la Vitamina D sobre la población vulnerable diagnosticada con la enfermedad de COVID-19.

## **2. Objetivos**

Con el propósito de responder a la pregunta de investigación a través de esta revisión bibliográfica, se plantea la siguiente cuestión:

- ¿Cuál es el impacto de la Vitamina D en la evolución de los pacientes con la enfermedad de SARS-CoV-2?

De esta manera y según lo descrito anteriormente, se ha decidido proponer el siguiente objetivo general:

- Identificar el impacto de la Vitamina D en la evolución de los pacientes con diagnóstico positivo de SARS-CoV-2.

Por otro lado, se ha formulado un objetivo específico relacionado con el tema:

- Evaluar si el nivel insuficiente de vitamina D supone un factor de riesgo para padecer la enfermedad de COVID-19.

### **3. Metodología**

Se decidió realizar una revisión bibliográfica de la literatura científica relacionada con nuestro ámbito de estudio. La COVID-19 ha dado lugar a un creciente interés por las posibles formas de contención del virus y, es por ello, que se ha vertido numerosa información a través de los canales de comunicación no propiamente científicos tales como prensa o redes sociales. En consecuencia, se hace notoria la necesidad de investigar los documentos científicos publicados y realizar una síntesis de los mismos, aportando una conclusión definitiva que aporte claridad a la materia en cuestión.

A la hora de realizar la investigación documental se decidió escoger las bases de datos de Pubmed, Scopus y Google Académico de forma general, y Cochrane Library Plus y FSTA (Food Science and Technology Abstracts) como webs más específicas sobre nutrición. Las dos últimas se utilizaron mediante los enlaces directos de la Universitat Oberta de Catalunya con dichas bases de datos con el fin de tener acceso a los textos completos de los artículos.

De esta manera, las palabras clave que se utilizaron en la búsqueda fueron "Vitamin D", "COVID 19", "SARS-CoV-2", "25-hydroxyvitamin D", "risk" e "increase", términos que se relacionaron entre sí mediante operadores booleanos en las diferentes bases de datos, y se aceptaron textos científicos tanto en inglés como en castellano. Así,

se utilizó AND, que incluyó todos los artículos que contenían ambos términos (los de la enfermedad y la vitamina D) y OR, que recogió tanto los artículos sobre el riesgo como los de la enfermedad y la vitamina D (23). El formato de búsqueda fue: *(COVID-19 OR SARS-CoV-2)AND(vitamin D OR vit D OR 25-hydroxyvitamin D)AND(risk or increase)*.

Se filtraron, también, los resultados utilizando sólo artículos científicos datados del año 2020 cuyos textos pudieran visualizarse al completo. De esta manera, se utilizó el programa Mendeley para eliminar los artículos duplicados y los que no estaban relacionados con el objeto de nuestra investigación.

La búsqueda se realizó en la segunda quincena de Noviembre del año 2020 y los tipos de estudios encontrados fueron revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos, estudios de prevalencia, de cohortes y de casos y controles. A continuación se detalla la búsqueda realizada según bases de datos y el número de artículos encontrados.

<b>Base de datos</b>	<b><i>COVID-19 OR SARS-CoV-2)AND(vitamin D OR vit D OR 25-hydroxyvitamin D)AND(risk or</i></b>
----------------------	--

	<i>increase)</i>
Cochaine Library Plus	22
FSTA	4
Pubmed	128
Google Académico	187
Scopus	69
<b>Total</b>	<b>410</b>

Posteriormente, se catalogaron los documentos según el tipo de estudio y se eliminaron los artículos de opinión, las cartas al editor, los artículos de revisión, revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se utilizaron los ensayos clínicos y los estudios observacionales por lo que, finalmente, se emplearon 26 artículos para realizar la revisión bibliográfica.

#### **4. Resultados**

A partir de la búsqueda realizada y descartando los artículos con los detalles anteriormente citados, se encontraron 2 ensayos clínicos, 9 estudios observacionales simples, 3 observacionales de casos-controles, 7 observacionales retrospectivos y 5 observacionales prospectivos. En el anexo I se encuentra la tabla resumen.

##### *La exposición solar como factor protector ante la COVID-19:*

Según esta corriente de pensamiento, la exposición solar no sólo funciona como un factor protector con respecto a la enfermedad, sino que, en algunos estudios, se concluye que disminuye la mortalidad de la COVID-19.

Paul Whittemore realizó un estudio correlacional en 88 países, comparando las tasas de mortalidad por SARS-CoV-2 de cada uno con sus latitudes. Los países cuyas latitudes se encuentran más cerca del ecuador presentan mejores valores de Vitamina D por exposición solar que los demás. Se demostró una fuerte correlación estadísticamente significativa entre la latitud de un país con las tasas de mortalidad por la infección respiratoria. Aún así, se necesitan más



estudios que determinen la cantidad óptima de exposición solar o de suplementación oral con Vitamina D para reducir los pronósticos fatales de la COVID-19 (24).

Kaufman y compañeros realizaron un análisis observacional retrospectivo en EE.UU. que evaluó la asociación entre la Vitamina D circulante en el organismo de los pacientes y la presencia o no del virus SARS-CoV-2. La muestra fue voluminosa (superior a 190.000 pacientes) y se estratificó según raza y, entre otros, latitud: mayor de 40 grados o norte, entre 32 y 40 grados o central y menos de 32 grados o sur. Se demostró que tanto la latitud norte como la central presentan mayores tasas de positivos por COVID-19, teniendo en cuenta que es en estas zonas donde se produce menor exposición solar anualmente (25).

Además, en el país germano se realizó otro estudio observacional que valoró la relación entre los rayos ultravioleta (medido mediante el Índice Ultra-Violeta) y el número de muertes por COVID-19, utilizando datos de 152 países y una muestra de más de 6500 individuos. Se evidenció que los rayos ultra-violeta tienen un papel protector y reducen las muertes acumulativas por el virus del SARS-CoV-2 (26).

*El déficit de Vitamina D como factor de riesgo:*

No sólo se identificó la prevalencia del déficit de Vitamina D en la enfermedad de COVID, sino que se encontraron artículos que confirmaron que la hipovitaminosis D es un factor de riesgo para padecer la dolencia. En un estudio observacional de casos-controles realizado en Irán en Marzo de 2020, donde se dividió la muestra según si fueron positivos o negativos para la enfermedad de COVID-19 realizando el sistema RT-PCR, se realizaron mediciones de Vitamina D mediante la técnica ELISA a ambos grupos. Se observó que el déficit de Vitamina D es un factor de riesgo en los pacientes con COVID-19, que cursan con formas más severas de la enfermedad en los pacientes críticos. De hecho, los cuatro pacientes que fallecieron durante el estudio (3 hombres y 1 mujer) tuvieron unos niveles de Vitamina D significativamente menores comparados con el grupo control (8,175 ng/ml). En el estudio se demuestra que, según los pacientes que lo conformaron, la insuficiencia de Vitamina D se asoció con la hospitalización de los pacientes COVID-19 positivos (27).

De la misma manera, en el segundo trimestre del año se realizó en Israel un estudio observacional retrospectivo que contó con 14.000 individuos de entre dos meses de edad y 103 años, de los cuales se excluyeron aquéllos a los que no se les pudo realizar test para valorar la Vitamina D. De los 7807 restantes, sólo el 10% fueron positivos para SARS-CoV-2. El análisis de univarianza muestra una fuerte e independiente asociación entre los niveles bajos de Vitamina D y el

aumento de la infección por SARS-CoV-2, así como con el aumento de la hospitalización por dicha infección. Concluyeron que los niveles de vitamina D por debajo del punto óptimo (30 ng/ml) pueden ser un factor de riesgo potencial para padecer infección por COVID-19 y ser hospitalizado por ello (28).

Según esta corriente de evidencia, D'Avolio y compañeros en su evaluación de cohorte retrospectiva realizada en el país suizo razonan que, de los 107 pacientes que conformaron la muestra (27 positivos en la enfermedad y 80 negativos), el nivel de Vitamina D fue tremendamente inferior (11,1 ng/ml) en los pacientes positivos que en los negativos (24,6 ng/ml). Además, se observó, incluso, que los valores de Vitamina D en el año 2020 fueron significativamente menores que en 2019 en ambos sexos. Así, en pacientes con infección de las vías respiratorias altas se prevé tener una concentración menor de Vitamina D (con PCR negativa) en el organismo según la tendencia del estudio de 2019; concluyéndose que los niveles extremadamente bajos de Vitamina D en los individuos PCR-positivos sugieren que la Vitamina D tiene una poderosa relación con el riesgo de padecer infección por COVID-19 (29).

A unos 1400 km de distancia de Wuhan, en el Guangxi People's Hospital se realizó un estudio de casos-contróles cuya muestra fue de 80 pacientes, 62 de ellos infectados con la enfermedad SARS-CoV-2.

Se midió la cantidad de Vitamina D de los pacientes y se estudiaron los datos demográficos. El 41,9% de los pacientes COVID-19 positivos tuvieron un déficit de Vitamina D mucho mayor que aquéllos que fueron negativos a la enfermedad; más aún en los casos graves, dónde la deficiencia se encontró en el 80% de los pacientes. Así, el déficit de Vitamina D se consideró, en este estudio, como factor de riesgo para la enfermedad citada e, incluso, se recomendó su suplementación como tratamiento o prevención potencial contra la alteración (30).

Considerando que los niveles de Vitamina D en la población son generalmente bajos, los compañeros investigadores de Chicago, Estados Unidos, realizaron un estudio de cohorte con 489 pacientes en la UCM (University Chicago Medicine) a los que se les midieron los niveles de Vitamina D y la presencia de la enfermedad, y encontraron que un estado de carencia de la Vitamina D se asoció al riesgo de padecer la enfermedad del SARS-CoV-2 (18).

Además, Singh y colegas realizaron una investigación de diferentes países europeos (donde se encuentran algunos con una gran incidencia acumulada de casos positivos como España, Italia o Reino Unido) con datos comparables sobre la exposición a rayos ultravioleta y la ingestión de Vitamina D en la dieta basados en un estudio anterior (28). Se encontró una fuerte correlación negativa entre los niveles de Vitamina D y los casos de COVID-19 positivos tras el pico

de la pandemia, lo que quiere decir que mientras disminuyen los niveles de Vitamina D aumentan los casos de la enfermedad en cuestión. Bien es cierto que los datos utilizados fueron heterogéneos en grupos de población y que éstos pueden haber disminuido la estimación del estudio (32).

Sin embargo, no sólo se identificó el riesgo de padecer la enfermedad, sino también el riesgo de morir por este padecimiento al tener valores disminuidos de dicha Vitamina. Abrishami y colegas, en su estudio retrospectivo desarrollado en Irán, identificaron una poderosa asociación entre poseer valores de Vitamina D por debajo de 25 ng/ml y morir por la enfermedad de COVID-19; así como que los niveles de la Vitamina fueron significativamente más bajos en los fallecidos por la enfermedad que en aquéllos que sobrevivieron y fueron dados de alta (33).

Además, Ilie y compañía decidieron averiguar la posible asociación entre los niveles de Vitamina D medios en diferentes países europeos con la mortalidad provocada por el virus del SARS-CoV-2, estableciendo la hipótesis de que la vitamina puede jugar un papel protector frente al virus. Efectivamente, se produjo una correlación negativa entre ambas, por lo que presentar niveles de Vitamina D adecuados disminuye el riesgo de mortalidad de la COVID-19 (31).

Del mismo modo, también se encontró evidencia científica respecto a

la población infantil. En un estudio observacional de casos-controles realizado en una universidad de Turquía que contó con una muestra de 85 niños de entre 1 mes de edad y 18 años se concluyó que los pacientes COVID-19 positivos tuvieron una media de Vitamina D mucho menor que el grupo control. De hecho, se propone también que la Vitamina D puede asociarse con la enfermedad a través del manejo de la misma en relación a los mecanismos inmunológicos en la población pediátrica (34).

Por otro lado, se encontró un artículo cuyo resultado no demostró una posible relación entre la Vitamina D y el padecimiento de la COVID-19, también en Reino Unido. Según Hastie y compañeros, “la insuficiencia o deficiencia de Vitamina D tampoco se asoció de forma independiente ni con la infección por COVID-19 ni con su mortalidad”. La muestra del estudio fue de más de 500 mil participantes cuya información se obtuvo de una base de datos a gran escala, utilizándose, finalmente, datos completos de más de 340 mil, de los cuales 656 fueron hospitalizados con infección positiva y 203 fallecieron por la enfermedad. Definitivamente, en este estudio no se pudo sostener la asociación entre los niveles de Vitamina D con el riesgo de padecer COVID-19 de forma grave y su mortalidad (35).

*El déficit de Vitamina D, más prevalente en la severidad de la COVID-*

19:

Durante la lectura crítica de la bibliografía recogida se encontraron diversos aspectos importantes a tratar, tal como el aumento de la prevalencia de la deficiencia de Vitamina D en pacientes graves con COVID-19. Así, investigadores de la India realizaron un estudio observacional prospectivo continuo, con 154 individuos de muestra tras asumir los criterios de exclusión, encontrando que el déficit de Vitamina D fue bastante más prevalente en pacientes COVID-19 positivo graves, aumentando, incluso, las posibilidades de mortalidad de los mismos. Concluyen que el déficit de la Vitamina D aumenta la morbilidad y mortalidad de los pacientes diagnosticados con la enfermedad de SARS-CoV-2 (36).

En Madrid, España, se realizó un análisis de cohorte retrospectivo y de los 1011 pacientes de muestra que pasaron por la unidad de emergencias de un hospital terciario, se analizaron solamente 80 individuos a los que se les midió el nivel de Vitamina D. Se razonó que el déficit de Vitamina D se asoció a una infección más grave por COVID-19, aunque éstos resultados estuvieron altamente marcados por factores no modificables como la edad o el género (37).

Conforme a datos de Reino Unido, en un análisis de cohorte prospectivo con 105 pacientes de muestra total, se identificó la relación entre el déficit de Vitamina D (menor de 30 ng/ml) y la edad

de los pacientes (mayores de 65 años) con el aumento de la incidencia de la necesidad de ventilación no invasiva así como la asociación entre el déficit de Vitamina D y un peor pronóstico en la morbilidad de los pacientes positivos. Así, el estudio pone en alza la importancia de medir los valores de Vitamina D con el objetivo de conocer el pronóstico de la enfermedad (38).

Del mismo modo, investigadores en Alemania en un estudio observacional de cohortes con 185 pacientes demostraron que existe una asociación entre la hipovitaminosis D con la severidad y mortalidad de la enfermedad de COVID-19. Este tipo de pacientes presentan mayores tasas de hospitalización y requieren de oxigenoterapia intensiva e, incluso, de ventilación mecánica invasiva (39).

También, según datos de Corea del Sur en un estudio observacional de casos-contróles con una muestra de 50 personas, el 76% de los pacientes COVID-19 tuvieron hipovitaminosis D, y el 24% un déficit grave. En este estudio, incluso el grupo control mostró una disminución de los valores normales de la Vitamina D, por lo que resultó complicado afirmar que su déficit aumenta el riesgo de infección. A pesar de ello, teniendo en cuenta el funcionamiento de la enfermedad, así como la alta mortalidad en los países con menor exposición al sol, se presupone que la hipovitaminosis D aumenta el riesgo de padecer SARS-CoV-2 (40).



Maghbooli y colegas realizaron un análisis observacional prospectivo de una base de datos COVID-19 del hospital Sina, en Teherán (Irán). Un total de 611 formaron la población de estudio, y sólo 235 tuvieron datos de Vitamina D registrados. Un 67,2% tuvo insuficiencia de Vitamina D ( $< 30$  ng/ml). Se descubrió que la severidad de la infección fue menos prevalente en los pacientes con suficiente Vitamina D en el organismo, al menos 30 ng/ml. Ellos tuvieron menos posibilidades de tener hipoxemia o quedarse inconscientes. Sin embargo, estadísticamente no hubo diferencias en relación a ingresos en UCI en pacientes con suficiencia e insuficiencia de la vitamina. Pese a todo, se recomendó la suplementación con Vitamina D tanto en niños como en adultos para reducir el riesgo de adquirir la infección por SARS-CoV-2, especialmente dentro del hospital (41).

Asimismo, investigadores italianos encabezados por Emanuele Cereda realizaron un estudio de cohorte simple con una muestra de 129 pacientes hospitalizados en centro terciario. Se realizaron PCR y mediciones de Vitamina D en suero, y se identificó que el 54,3% de los pacientes positivos tuvieron un déficit grave de la vitamina ( $< 10$  ng/ml), por lo que se concluye que existe una alta prevalencia de hipovitaminosis D grave en pacientes con COVID-19 críticos hospitalizados. Sin embargo, los niveles simplemente bajos ( $< 20$  ng/ml) no se relacionaron con peores pronósticos (42).

Entre Marzo y Junio se realizó un análisis retrospectivo en Los

Angeles, Estados Unidos, donde se analizaron los distintos posibles factores de riesgo diagnosticados en los pacientes positivos en SARS-CoV-2. Se testó a más de 26.000 individuos mediante PCR, de los cuales 992 fueron COVID positivos, 220 ingresados en planta y 77 en Cuidados Intensivos o requirieron intubación mecánica. En relación a la Vitamina D se concluyó que su déficit aumenta el riesgo de diagnóstico y la gravedad de COVID-19 (43).

Igualmente Pizzini y compañeros llevaron a cabo un estudio observacional prospectivo con 87 pacientes hospitalizados, de los cuales 18 necesitaron Cuidados Intensivos, y 22 individuos no hospitalizados. Se realizaron test PCR y mediciones de la vitamina D en suero, además de pruebas pulmonares como espirometrías, ecocardiogramas trans-torácicos, escáneres o exámenes de laboratorio. Se encontró que el déficit de Vitamina D estuvo presente de forma frecuente en pacientes críticos COVID-19 positivos. A pesar de esto, los niveles de Vitamina D no se asociaron a una continua inflamación, hallazgos a través de escáner o a la persistencia de los síntomas, según las pruebas (44).

Según Carpagnano y colegas, en un estudio observacional retrospectivo realizado en Bari, Italia, con 42 pacientes hospitalizados en Cuidados Intensivos debido a la COVID-19, identificaron que el 81% de los pacientes tuvieron valores de Vitamina D por debajo de 30 ng/ml y que, tras 10 días ingresados, los pacientes con

hipovitaminosis D grave (<10 ng/ml) tuvieron un 50% de probabilidad de muerte. De esta manera se finalizó el documento asegurando que la hipovitaminosis D grave da lugar a un riesgo significativamente alto de mortalidad (45).

#### *La Vitamina D como tratamiento para la COVID-19:*

Acorde a la búsqueda realizada en las bases de datos, aparecieron varios resultados relacionados con la vitamina D como forma de tratamiento o prevención para la enfermedad de SARS-CoV-2. Uno de ellos fue un estudio cuasi-experimental realizado en un hospital francés con una población geriátrica de 77 pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados especiales. Se dividió a la muestra en tres grupos: el primero de ellos recibió dosis de Vitamina D antes y después del diagnóstico por COVID-19, el segundo no había recibido ninguna dosis de la vitamina antes del diagnóstico pero si se les administró unas horas después del diagnóstico, y el tercero, que no recibió la dosis en ningún momento. Se razonó que existe una relación entre la suplementación regular con Vitamina D con formas de la enfermedad de SARS-CoV-2 más leves y mayores tasas de supervivencia en los ancianos hospitalizados. Sin embargo, la administración de la vitamina una vez diagnosticado el individuo no se relacionó con un mejor pronóstico. Se concluyó que la

suplementación con Vitamina D puede ser un adyuvante efectivo en el tratamiento de la COVID-19 (46).

También se realizó un ensayo clínico en el Hospital Universitario Reina Sofia en Córdoba, España, con 76 pacientes ingresados con la enfermedad de COVID-19. El objetivo del estudio fue determinar el efecto de la Vitamina D como tratamiento adyuvante de la enfermedad, y su relación con los ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos y las tasas de mortalidad. De los pacientes que recibieron el tratamiento (50) sólo el 2% necesitó ser ingresado en la UCI (que representa a 1 sólo paciente), mientras que de los 26 no tratados, la mitad (13 pacientes) tuvo que ser ingresada en Cuidados Intensivos. Además, todos los pacientes tratados con Vitamina D sobrevivieron y fueron dados de alta sin complicaciones mientras que, de los 13 pacientes de UCI, 2 no sobrevivieron y 11 fueron dados de alta. Así, se demostró que la administración de una gran dosis de Vitamina D redujo significativamente la necesidad de ingreso en Cuidados Intensivos durante la enfermedad de COVID-19 en aquél estudio (47).

#### *Vitamina D, datos demográficos y comorbilidades:*

Arvinte y colegas observaron que muchos pacientes COVID-19 positivos y con valores de Vitamina D bajos eran diabéticos o

resistentes a la insulina, y sufrían obesidad o sobrepeso. De hecho, algunos de sus pacientes críticos fueron de raza hispana, sugiriendo los autores un mayor de riesgo de morbilidad para este grupo (48).

Además, en relación a los niveles de Vitamina D y el sexo, Baktash y compañeros analizaron que hubo más pacientes positivos para la enfermedad con déficit de Vitamina D en el género masculino que en el femenino, y que las mujeres fueron, en su mayoría, negativas para la COVID-19. Por otro lado, se demostró que los pacientes mayores de 65 años y positivos para la enfermedad tienen más probabilidades de tener déficit de Vitamina D. Asimismo, llamó la atención que se diagnosticaron más ex-fumadores como positivos en la enfermedad que fumadores en ese momento, aunque esto no se relacionó especialmente con los valores de Vitamina D. Según comorbilidades, un 46,15% de la muestra COVID-19 positiva y con hipovitaminosis D fue hipertensa, un 43,59% diabética y un 25,64% enferma renal crónica. En cuanto a la raza, no hubo asociación significativa en este estudio (38).

Carpagnano valoró, también, los datos demográficos de los individuos de su muestra, sin embargo sus resultados no fueron estadísticamente significativos, ya que todos los resultados fueron muy parecidos entre si, probablemente debido al tamaño muestral. Se podría destacar que la mayoría de los pacientes tuvo comorbilidades tal como hipertensión y enfermedad renal crónica

(45).

De 129 pacientes analizados por Cereda y compañía que fueron positivos para la enfermedad de SARS-CoV-2 y tuvieron hipovitaminosis D (99 individuos), el 28,9% fueron diabéticos, el 67% hipertensos y el 43,3% tuvieron enfermedades cardíacas isquémicas; mientras que aquéllos con valores superiores a 20 ng/ml (11, 24 y 10 individuos respectivamente) no tuvieron dichas enfermedades. Sin embargo, en este estudio no hubo diferencias en relación al IMC (42).

Igualmente, según D'Avolio los pacientes mayores de 70 años tuvieron concentraciones de Vitamina D mucho menores en los PCR positivos para el virus SARS-CoV-2 que en los negativos, por lo que concluyen que niveles altos de Vitamina D pueden reducir el riesgo de enfermedad grave debido al virus en este grupo de edad (29).

En otro estudio se comprobó que determinados grupos poblacionales presentaron menores niveles de Vitamina D. Hastie y compañeros concluyeron que la raza negra y del sur de Asia, la obesidad y el nivel socioeconómico bajo se relacionan con concentraciones menores de la vitamina. Además, las variables estudiadas que más se asociaron con el riesgo de padecer COVID-19 fueron la edad avanzada, el sexo masculino, la etnia negra, la obesidad, el bajo nivel socioeconómico y la diabetes (35).

Conforme a Kaufman y compañía, aparecen de manera

preponderante la raza negra y la hispánica en el grupo de positivos para la enfermedad de COVID-19, así como para niveles bajos de Vitamina D para estas etnias. Asimismo, en este estudio los pacientes más jóvenes (< 60 años) y de sexo masculino tuvieron mayor tasa de positividad para la enfermedad y menos niveles medios de Vitamina D (25).

En un estudio retrospectivo realizado en Madrid por Macaya y colegas se determinó que el déficit de Vitamina D estuvo claramente asociado de forma independiente con un peor pronóstico tras el diagnóstico del virus SARS-CoV-2 en pacientes jóvenes, así como en el sexo masculino. También se observó que los pacientes positivos padecían otras enfermedades previas, como la hipertensión, la diabetes o un Índice de Masa Corporal alto, u obesidad (37).

En otro estudio realizado en Irán, el 37,4% de los pacientes COVID-19 positivos fueron mayores de 65 años, el 36,6% tuvieron diabetes como enfermedad previa, el 44,4% hipertensión y el 22,1% enfermedades cardíacas. Asimismo, el 61,3% de los positivos en la enfermedad fueron hombres y el 38,6% fumadores activos. De los 206 pacientes de la muestra mayores de 40 años, el 20% tuvo niveles de Vitamina D menores a 30 ng/ml y sólo el 6,3% de ellos murió con concentraciones de la vitamina de 40 ng/ml o mayores (41).

Más aún, se realizó un análisis en Austria con datos de 109 pacientes que afirmó que el 60% de los positivos fueron hombres, el 65% tuvieron sobrepeso u obesidad y muchos de ellos tuvieron comorbilidades con enfermedades como las cardiovasculares, la hipertensión y las enfermedades endocrinas. Además, los hombres positivos en SARS-CoV-2 tuvieron menores niveles de Vitamina D que las mujeres (44).

En Alemania, a través de una investigación observacional se dividió a la muestra en dos grupos, los positivos en COVID-19 tratados de forma ambulatoria y los también positivos pero hospitalizados, que requirieron de tratamientos mas específicos. Se razonó que, los últimos fueron más mayores en edad (media de 63 años), de género masculino y que tuvieron, en general, más comorbilidades como enfermedades cardiovasculares y diabetes. Igualmente la media de Vitamina D de los pacientes ingresados fue de 14,6 ng/ml, mientras que la de los pacientes tratados de forma ambulatoria y que no necesitaron hospitalización fue de 18,6 ng/ml (39).

Por último, en China realizaron un estudio de casos-contróles donde se reveló que en los casos más severos se observaba mayor edad y más comorbilidades con enfermedades tipo diabetes, hipertensión y enfermedad renal en comparación con los casos leves o moderados. Por otro lado, hubo más mujeres que hombres en los casos positivos pero leves para la enfermedad de COVID-19, no así para los casos



graves. De hecho, según los análisis se demostró que las variables independientes de edad, sexo, enfermedad renal, diabetes e hipertensión indicaron una asociación estadísticamente significativa entre el déficit de Vitamina D y la enfermedad de COVID (30).

## 5. Discusión

Muchos años antes de la aparición de la COVID-19 en la población, diferentes investigadores ya centraban sus estudios en la Vitamina D y su relación con las enfermedades respiratorias, por lo que el tema era muy sugestivo para indagarlo profundamente durante la crisis sanitaria actual. Según los estudios que formaron parte de esta revisión, se encontraron unos pocos que hicieron referencia a la situación geográfica de los participantes del estudio y su relación con el riesgo de padecer la enfermedad por el virus SARS-CoV-2. En todos ellos se demostró que existe una asociación negativa entre la baja exposición solar, expuesta a través de mayores latitudes geográficas mundiales de los individuos estudiados, así como los rayos ultravioleta captados, con las tasas más elevadas de mortalidad y de los casos positivos por la COVID-19 (24,25,26). De hecho, Rhodes y colegas explican en su revisión que en los países del hemisferio norte existe una mayor tasa de mortalidad por la enfermedad de COVID-19, que aumenta un 4,4% por cada grado de latitud hacia el norte (49).

Por otro lado, la hipovitaminosis D se presentó en la mayoría de estudios como un factor de riesgo para padecer la enfermedad provocada por el SARS-CoV-2, e incluso con un mayor riesgo de ser hospitalizado por ello (18,27,28,29,30,32). Asimismo, otros estudios demostraron el factor de riesgo del déficit de vitamina D, no sólo para

padecer COVID-19, sino para morir por esta dolencia (31,33). De hecho, también se demostró en niños, ya que los positivos en la enfermedad tuvieron menores niveles de Vitamina D (34). Incluso, en un artículo se especifica claramente que el hecho de tener niveles séricos de Vitamina D bajos aumenta la posibilidad de ser diagnosticado positivo para el virus SARS-CoV-2 (43). Así, mientras unos estudios recomiendan la importancia de la medición de la vitamina para pronosticar los resultados de la enfermedad (38), otros no sustentan que el déficit de Vitamina D ocasione un aumento del riesgo de la infección (40).

Sin embargo, todos los estudios tuvieron una población muy reducida. Es por ello que resultó llamativo averiguar que uno de los estudios con mayor población no pudo sostener la asociación entre los bajos niveles de Vitamina D con el riesgo de padecer COVID-19 y su mortalidad (35). A pesar de esto, en la revisión realizada por Mercola y colegas, se concluye que existe evidencia científica suficiente como para afirmar que los valores altos de Vitamina D se asocian a un menor riesgo de padecer la enfermedad por el virus SARS-CoV-2 y su severidad (50). Benskin también revela en su artículo que la evidencia encontrada sobre el déficit de Vitamina D justifica los mayores factores de riesgo para la enfermedad de COVID-19, como la piel oscura, el género masculino o la edad avanzada, ya que es en estos grupos donde se encuentran las

concentraciones mas bajas (51).

En relación a la prevalencia de hipovitaminosis D encontrada en la población positiva para la enfermedad de COVID-19, se encontraron cuatro artículos. En todos ellos se relacionó el déficit de Vitamina D con la severidad de la enfermedad, con un aumento de la prevalencia en pacientes críticos/graves hospitalizados (36,41,42,44). No obstante, en uno de ellos se observó que los niveles relativamente cercanos a la normalidad (10-20 ng/ml) no se relacionaron con un peor pronóstico de la enfermedad (42). En otro de ellos, además, aumentaron las posibilidades de morbi-mortalidad en los pacientes COVID-19 positivos y con déficit de Vitamina D (36).

En este sentido, en otros tres estudios se mostraron los posibles resultados de la enfermedad con la hipovitaminosis D. En uno de ellos se especifica que los valores bajos de la vitamina están asociados con una peor morbilidad en los individuos positivos para la dolencia. En este estudio se identificó que los que presentaban valores inferiores de Vitamina D no presentaban características clínicas diferentes del grupo con niveles más elevados en relación al género, IMC, hábito tabáquico, o a las comorbilidades como la hipertensión, diabetes y otros (38). En los dos restantes, los autores relacionan el riesgo de mortalidad de los pacientes positivos para la COVID-19 con déficit de Vitamina D (39,45). Más aún, en dos artículos se relacionan los niveles bajos de la esta vitamina con la imposición de un tratamiento

más vital; y es que este hecho se asocia a una enfermedad por el SARS-CoV-2 más grave, llegando a utilizar oxigenoterapia intensiva o incluso ventilación mecánica invasiva (37,39).

Tanto es así que Benskin, en su revisión, también hace referencia a que hasta en ocho de sus artículos encontrados se demostró que los niveles bajos de la vitamina están asociados linealmente a una enfermedad más severa (51).

Pocos estudios hasta ahora identificaron la importancia de la suplementación con Vitamina D como coadyuvante en el tratamiento para la enfermedad de COVID-19 (46,47). Mientras que en un estudio con un número reducido de participantes se mostró la reducción de los ingresos en Cuidados Intensivos mediante la administración de una gran dosis de Vitamina D en pacientes positivos (47), en el otro se concluyó que, una vez diagnosticado con la enfermedad, no se encontraron mejores pronósticos administrando la vitamina como tratamiento. Sin embargo, se concluyó en este último estudio que la suplementación regular con Vitamina D produce efectos mucho más leves de la enfermedad y mayores índices de supervivencia (46). Según Malaguarnera en su artículo de revisión, existe evidencia emergente que soporta la labor preventiva del tratamiento adyuvante con Vitamina D en la enfermedad de COVID-19 en las primeras fases, sin embargo existe también evidencia que afirmar que, en los casos más severos y en fases más adelantadas, la vitamina debe

administrarse con precaución ya que puede ocasionar efectos no deseados como la tolerancia infecciosa (52). Tanto es así que, a pesar de los beneficios conocidos, la vitamina D se debe administrar con precaución, ya que su toxicidad da lugar a una hipercalcemia, que se puede traducir en síntomas leves como sed o poliuria, o en más graves tales como convulsiones, coma o incluso puede provocar la muerte (53).

A propósito de los datos individuales de cada participante, la edad resultó ser un punto en común hasta en siete estudios. En seis de ellos se determinó que los individuos con edad avanzada (mayor de 40, 60, 63, 65 y 70 años) tuvieron mayor probabilidad de tener valores bajos de Vitamina D (29,30,35,38,39,41). Sin embargo, en dos de los estudios dicha probabilidad se vio aumentada en pacientes jóvenes (menores de 60 años) (25,37). En relación a la raza, en tres estudios se confirmó que la raza negra, la procedente del sur de Asia y la hispánica presentaron mayor probabilidad de ser positivos para la enfermedad de COVID-19 y menores niveles de Vitamina D (25,35,48). Hedlund y compañeros afirman que los individuos con piel oscura pierden su habilidad para producir Vitamina D procedente de la exposición solar, debido a las grandes cantidades de melanina presentes en su epidermis; así como que los más mayores no son capaces de sintetizar la Vitamina D igual que los jóvenes debido a que pasan más tiempo en interiores, sin contacto con los rayos del

sol, y por una nutrición inadecuada (54).

De esta manera, el sexo masculino también fue más prevalente en la positividad de la enfermedad por el virus SARS-CoV-2 y para valores bajos de Vitamina D (25,35,37,38,39,41,44). Solo en un estudio se comprobó que hubo más mujeres positivas en los casos leves de la enfermedad, al contrario que en los casos graves (30). Las comorbilidades más comunes encontradas hasta en seis estudios para pacientes positivos en la enfermedad de COVID-19 e hipovitaminosis D fueron la obesidad o el Índice de Masa Corporal alto, la diabetes, la hipertensión, las enfermedades cardíacas, las enfermedades endocrinas y la enfermedad renal (30,35,37,38,39,41,42,44,45,48). En uno de ellos se especificó que casi el 39% de los individuos positivos fueron fumadores activos (41). Por último, el nivel socio-económico bajo fue nombrado en un estudio por su asociación con el riesgo de padecer la enfermedad y los niveles igualmente bajos para esta vitamina (35).

## **6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación**

Esta revisión bibliográfica tiene varias limitaciones. Entre ellas, los estudios utilizados fueron aquéllos con acceso no restringido por parte de las bases de datos utilizadas. Por otro lado, la mayoría de estudios tuvieron una muestra muy reducida, por lo que los resultados pueden no ser íntegramente fiables. Asimismo, en este tipo de materias pueden existir sesgos de publicación, y es que existe una tendencia a publicar en mayor medida los resultados positivos de los estudios que los negativos.

Para futuras investigaciones, un tamaño muestral mas amplio en la realización de mediciones de Vitamina D antes del diagnóstico de la COVID-19, durante y después elucidaría los datos previamente encontrados. Asimismo, sería conveniente llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados en relación a la suplementación de Vitamina D y con un número mas amplio de participantes, con el objetivo de determinar su efecto en la incidencia de COVID-19 y/o pronóstico en los individuos con diagnóstico ya establecido. De esta manera, la suplementación con Vitamina D podría ser determinada, o no, como una opción adyuvante al tratamiento farmacológico.



## **7. Conclusiones**

Existe una gran evidencia científica que demuestra que el déficit de Vitamina D se postula como un importante candidato a ser factor de riesgo para la enfermedad de COVID-19, así como que tiene un gran impacto en el pronóstico y severidad de la enfermedad. Es por ello que, como recomendación para el control de la pandemia, se recomienda poner el punto de mira sobre aquéllos individuos que poseen factores de riesgo no modificables como el género masculino, la edad avanzada o la raza negra. De este modo, también se debe hacer hincapié en los factores modificables como la Vitamina D, mediante la exposición solar y su ingesta adecuada, ya que podrían tener un efecto beneficioso en la prevención de la enfermedad de COVID-19 y su pronóstico. Estas evidencias deben servir de alerta a la comunidad de atención médico-sanitaria y científica para la importancia de la determinación de valores de Vitamina D en la población. Ensayos clínicos aleatorizados con suplementación de Vitamina D deben ser conducidos para valorar los cambios de incidencia y/o pronóstico en individuos positivos para la enfermedad de la COVID-19.

## 8. Bibliografía

1. Google Trends [Internet]. Google; [Octubre 2020]. Disponible en : <https://trends.google.com/trends/explore?q=vitamin%20D&geo=US>
2. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of Vitamin D status in populations worldwide. *British Journal of Nutrition*. 2014; 111: 23-45. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001840>
3. Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, Dobnig H, Pieber TR. Epidemiology of vitamin D insufficiency and cancer mortality. *Anticancer Res*. 2009; 29 (9): 3699-3704.
4. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, Cavalier E, Pieber TR, Lappe JM, Grant WB, Holick MF, Dekker JM. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol*. 2011; 75: 575-584. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04147.x>
5. Rodríguez Rodríguez E, Aparicio A, Sánchez-Rodríguez P, Lorenzo-Mora AM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Deficiencia en Vitamina D de la población española. Importancia del huevo en la mejora nutricional. *Nutr Hosp*. 2019; 36 (3): 3-7. <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02798>
6. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria

2011. Objetivos nutricionales para la población española. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2011; 17(4): 178-199.
7. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V. Recomendaciones de Vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64 (S1): 7-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2016.11.002>
  8. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal.* 2016; 14 (10): 4547. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547>
  9. López-Sobaler AM, Aparicio A, González-Rodríguez LG, Cuadrado-Soto E, Rubio J, Marcos V, et al. Adequacy of Usual Vitamin and Mineral Intake in Spanish Children and Adolescents: ENALIA Study. *Nutrients.* 2017; 9 (2): 131. <https://doi.org/10.3390/nu9020131>
  10. Olza J, Aranceta-Bartrina J, González-Gross M, Ortega RM, Serra-Majem L, Varela-Moreiras G, et al. Reported Dietary Intake, Disparity between the Reported Consumption and the Level Needed for Adequacy and Food Sources of Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients.* 2017; 9 (2): 168. <https://doi.org/10.3390/nu9020168>

11. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-22. [Internet]; 11 de Febrero de 2020 [consultado Noviembre 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2)
12. World Health Organization (WHO). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV); 30 de enero de 2020 [consultado Octubre 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
13. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España [Internet]. Actualización no 295. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19); 21 de Enero 2021 [consultado Enero 2021]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion\\_295\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_295_COVID-19.pdf)
14. Coronavirus Resource Center. [Internet]. Johns Hopkins University of Medicine; 20 Enero 2021 [consultado 20 Enero 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

15. Organización Mundial de la Salud (OMS). Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19); [consultado Octubre 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
16. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017; 356. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
17. Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does Vitamin D deficiency increase de severity of COVID-19?. *Clin Med (Lond)*. 2020; 20 (4): 107-108. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0301>
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. Seijo M, Oliveri B. Importancia de la Vitamina D en la época de COVID-19. *Actual. Osteol*. 2020; 16 (2), en prensa.
20. Bedford, FL. The COVID-19 mortality puzzle: A single explanation for why men, elders, people of color, and

- hypertensives are dying from coronavirus. SSRN. 2020.  
<http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3729674>
21. Jain, SK y 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?. Journal of the American College of Nutrition. 2020; 39 (8): 694-699. <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1789518>
22. Barceló Bennassar A, Ballesteros Vizoso A, Argente del Castillo P, Pastor García M, Elorza Guerrero MA, Morell García D. Niveles de Vitamina D en la población Balear. Medicina Balear. 2020; 35 (3): 11-15. Doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.03.11
23. Bonich M, Cervera A, Santos G. Competencias informacionales. [Internet]. FUOC; [consultado Septiembre 2020]. Disponible en:  
[http://materials.cv.uoc.edu/continguts/PID\\_00171989/index.html](http://materials.cv.uoc.edu/continguts/PID_00171989/index.html)
24. Whittemore PB. COVID-19 fatalities, latitude, sunlight, and vitamin D. Am J Infect Control. 2020; 48 (9): 1042-1044.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.06.193>
25. 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

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>

26. Moozhipurath RK, Kraft L, Skiera B. Evidence of protective role of Ultraviolet-B (UVB) radiation in reducing COVID-19 deaths. *Sci Rep.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74825-z>
27. Mardani R, Alamdary A, Mousavi Nasab SD, Gholami R, Ahmadi N, Gholami A. Association of vitamin D with the modulation of the disease severity in COVID-19. *Virus Res.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198148>
28. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J.* 2020; 287 (17): 3693–3702. <https://doi.org/10.1111/febs.15495>
29. 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. <https://doi.org/10.3390/nu12051359>
30. Ye K, Tang F, Liao X, Shaw BA, Deng M, Huang G, et al. Does Serum Vitamin D Level Affect COVID-19 Infection and Its Severity?-A Case-Control Study. *J Am Coll Nutr.* 2020. <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1826005>
31. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the

- prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2020; 32: 1195-1198. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
32. 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: 1609-1612. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01619-8>
33. Abrishami A, Dalili N, Mohammadi Torbati P, Asgari R, Arab-Ahmadi M, Behnam B, et al. Possible association of vitamin D status with lung involvement and outcome in patients with COVID-19: a retrospective study. *Eur J Nutr.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02411-0>
34. Yilmaz K, Şen V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55: 3595-3601. <https://doi.org/10.1002/ppul.25106>
35. Hastie CE, Pell JP, Sattar N. Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *Eur J Nutr.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02372-4>
36. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 20191.



<https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z>

37. Macaya F, Espejo C, Valls A, Fernández-Ortiz A, González Del Castillo J, Martín-Sánchez FJ, et al. Interaction between age and vitamin d deficiency in severe covid-19 infection. *Nutr Hosp*. 2020 Sep 1; 37(5): 1039–42. <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03193>
38. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van Den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J*. 2020; 0: 1-6. <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138712>
39. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2020; 12: 2757. <https://doi.org/10.3390/nu12092757>
40. Im JH, Je YS, Baek J, Chung M-H, Kwon HY, Lee J-S. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020; 100: 390-393. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.018>
41. Maghbooli Z, Sahraian MAMA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HMHM, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS ONE*. 2020; 15(10): e0240965

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239799>

42. Cereda E, Bogliolo L, Klersy C, Lobascio F, Masi S, Crotti S, et al. Vitamin D 25OH deficiency in COVID-19 patients admitted to a tertiary referral hospital. *Clin Nutr.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.055>
43. Chang T, Ding Y, Freund M, Johnson R, Schwarz T, Yabu J, et al. Prior diagnoses and medications as risk factors for COVID-19 in a Los Angeles Health System. *MedRxiv Prepr Serv Heal Sci.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.03.20145581>
44. 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. <https://doi.org/10.3390/nu12092775>
45. Carpagnano GEE, Di Lecce V, Quaranta VNN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x>
46. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients.* 2020; 12: 3377. <https://doi.org/10.3390/nu12113377>

47. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>
48. 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. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100064>
49. Rhodes JMM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RAA. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J Intern Med*. 2020. <https://doi.org/10.1111/joim.13149>
50. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 2020; 12 (11): 3361. <https://doi.org/10.3390/nu12113361>
51. Benskin LL. A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19 Risk and Severity Is Increased in Vitamin D Deficiency. *Front Public Heal*. 2020; (8): 513.

<https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00513>

52. Malaguarnera L. Vitamin D3 as Potential Treatment Adjuncts for COVID-19. *Nutrients*. 2020; 12 (11): 3512.

<https://doi.org/10.3390/nu12113512>

53. Taylor PN and Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84: 1121-1127.

<https://doi.org/10.1111/bcp.13573>

54. Hedlund R, Diamond TK, Uversky VN. The latitude hypothesis, vitamin D, and SARS-Co-V2. *J Biomol Struct Dyn*. 2020.

<https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1794973>

## 9. Anexo

Autores	País	Objetivo	Metodología	Conclusiones
33. Abrishami A, Dalili N, Mohammadi Torbati P, Asgari R, Arab-Ahmadi M, Behnam B, et al.	Teherán (Irán)	Evaluar el rol de la Vitamina D en la implicación pulmonar y el pronóstico final en pacientes con COVID-19.	Estudio observacional retrospectivo con 73 pacientes.	Se identificó la asociación entre el déficit de Vitamina D y el riesgo de fallecimiento por el SARS-CoV-2.
46. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al.	Francia	Determinar si la suplementación con Vitamina D mejora la supervivencia de los ancianos COVID positivos hospitalizados.	Estudio cuasi-experimental con 3 grupos de intervención y 77 participantes.	La suplementación regular con bolos de Vitamina D se asoció con una enfermedad menos severa y un aumento de la supervivencia.
48. Arvinte C, Singh M, Marik PE.	Colorado (EEUU)	Identificar los niveles de Vitamina C y D en pacientes COVID-19 graves de Cuidados Intensivos y relacionarlo con factores de riesgo (edad, IMC, fumador/no fumador, etc).	Estudio piloto realizado con 21 pacientes ingresados en Cuidados Intensivos y positivos para la enfermedad de COVID-19.	Se encontraron niveles bajos de Vitamina C y D en la mayoría de los pacientes COVID-19 positivos críticos ingresados en Cuidados Intensivos.
38. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van Den Abbeele K, et al.	Reino Unido	Identificar si los pacientes ancianos tienen un peor pronóstico en la COVID-19 debido al déficit de Vitamina D.	Estudio de cohorte prospectivo con 105 individuos.	Los pacientes ancianos con déficit de Vitamina D y diagnóstico de COVID-19 positivo tienen peor pronóstico.

45. Carpagnano GEE, Di Lecce V, Quaranta VNN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, et al.	Bari (Italia)	Analizar los niveles de Vitamina D en pacientes con fallo respiratorio agudo por COVID-19.	Estudio observacional retrospectivo con 42 pacientes ingresados en Cuidados Intensivos	El déficit severo de Vitamina D aumenta el riesgo de mortalidad de los pacientes COVID-19 positivos.
42. Cereda E, Bogliolo L, Klersy C, Lobascio F, Masi S, Crotti S, et al.	Pavia (Italia)	Determinar el déficit de Vitamina D en los pacientes con el virus del SARS-CoV-2 y evaluar la relación con el pronóstico y la severidad de la enfermedad.	Estudio de cohorte simple con una muestra de 129 pacientes hospitalizados.	Se concluyó que la Vitamina D parece prevenir la enfermedad de COVID-19 o influenciar sobre su pronóstico.
43. Chang T, Ding Y, Freund M, Johnson R, Schwarz T, Yabu J, et al.	California (EEUU)	Identificar factores de riesgo pre-existentes para el diagnóstico de COVID-19 y su pronóstico en pacientes hospitalizados.	Estudio retrospectivo de casos-contróles con 992 individuos de muestra.	Se encontraron como factores de riesgo la raza hispana o latina, la edad, la hipertensión o la diabetes; y se confirmaron comorbilidades con la demencia, la depresión o el déficit de Vitamina D.
29. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al.	Suiza	Conocer si la Vitamina D reduce el riesgo de padecer la enfermedad de SARS-CoV-2.	Estudio de cohorte retrospectivo con 107 pacientes.	Se encontraron valores de Vitamina D significativamente bajos en el grupo positivo para la COVID-19, indicando que el riesgo de contraer la infección tiene una fuerte relación con la concentración de la vitamina.
47. Entrenas Castillo M,	Córdoba (España)	Evaluar el efecto del tratamiento con Vitamina D	Ensayo clínico doble ciego aleatorio con una	Se concluyó que la administración de una gran dosis de Vitamina D

Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al.		en pacientes en Cuidados Intensivos y la tasa de mortalidad en pacientes españoles hospitalizados por COVID-19.	muestra de 76 pacientes COVID-19 positivo ingresados.	redujo significativamente la necesidad de ingreso en Cuidados Intensivos.
35. Hastie CE, Pell JP, Sattar N.	Reino Unido	Establecer si los valores de Vitamina D se relacionan con la mortalidad de la COVID-19 y con los pacientes hospitalizados.	Estudio observacional con datos recogidos del UK Biobank con más de 340.000 participantes.	No se sostuvo la relación entre los niveles de Vitamina D y el riesgo de infección severa por COVID-19 y mortalidad.
31. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L.	Reino Unido	Evaluar la posible asociación entre los niveles medios de Vitamina D en varios países, los casos y las tasas de mortalidad por la COVID-19.	Estudio observacional con datos recogidos de países europeos .	Se encontró una relación significativa entre los valores normales de Vitamina D y la reducción de la mortalidad por COVID-19 en varios países europeos.
40. Im JH, Je YS, Baek J, Chung M-H, Kwon HY, Lee J-S.	Corea del Sur	Confirmar los niveles de diferentes nutrientes en pacientes diagnosticados con el virus del SARS-CoV-2.	Estudio de casos- controles con 50 individuos.	El grupo COVID-19 positivo mostró un déficit de Vitamina D mayor que el grupo control.
36. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S.	India	Analizar la Vitamina D en pacientes con COVID-19 y su impacto en la severidad de la enfermedad.	Estudio observacional prospectivo y 202 pacientes.	El déficit de Vitamina D aumenta la morbilidad y la mortalidad en los pacientes COVID-19 positivos.



25. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF.	Washington (EEUU)	Evaluar la asociación entre los niveles de Vitamina D con el posible diagnóstico positivo por SARS-CoV-2, teniendo en cuenta factores como la latitud, la raza, el género y la edad.	Estudio observacional retrospectivo con más de 190.000 individuos.	La diagnóstico del virus del SARS-CoV-2 se asocia inversamente con los niveles de Vitamina D; de ahí que la latitud norte y la central presenten mayores tasas de positivos por COVID-19.
37. Macaya F, Espejo C, Valls A, Fernández-Ortiz A, González Del Castillo J, Martín-Sánchez FJ, et al.	Madrid (España)	Evaluar si el déficit de Vitamina D puede aumentar el riesgo de la enfermedad de COVID-19 grave.	Se realizó un análisis retrospectivo de 80 pacientes.	Se observó la asociación entre la deficiencia de Vitamina D con el riesgo de desarrollar de forma grave la enfermedad.
41. Maghbooli Z, Sahraian MAMA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HMHM, et al.	Teherán (Irán)	Investigar la asociación entre los niveles de Vitamina D y sus efectos, pronóstico y mortalidad con el SARS-CoV-2.	Análisis observacional prospectivo que contó con 235 pacientes.	Se determinó una asociación independiente entre los valores suficientes de Vitamina D con la disminución del riesgo de padecer COVID-19 y su pronóstico.
27. Mardani R, Alamdary A, Mousavi Nasab SD, Gholami R, Ahmadi N, Gholami A.	Teherán (Irán)	Medir los niveles de la vitamina D y de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) en pacientes COVID-19 positivos.	Estudio de casos controles con 123 individuos.	Se mostró una asociación entre los niveles de Vitamina D y ACE con el pronóstico y la severidad de la enfermedad por SARS-CoV-2.
18. Meltzer DO,	Chicago,	Examinar si el estado de la	Análisis de cohorte	El déficit de Vitamina D se asoció

Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J.	Illinois (EEUU)	Vitamina D antes de realizar el diagnóstico de COVID-19 se asocia con los resultados del test para la enfermedad.	retrospectivo con 489 pacientes.	con un aumento del riesgo de padecer COVID-19.
28. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, et al.	Israel	Evaluar la relación entre los valores de Vitamina D con la probabilidad de padecer la enfermedad de COVID-19.	Análisis de cohorte con una muestra de más de 7800 individuos.	Los niveles bajos de Vitamina D resultaron ser un factor de riesgo independiente para la infección por el virus del SARS-CoV-2.
26. Moozhipurath RK, Kraft L, Skiera B.	Alemania	Examinar la relación entre la radiación ultra-violeta con el número de muertes por COVID-19.	Análisis descriptivo mediante la recogida de datos procedentes de 152 países con más de 6500 individuos.	Se evidenció el rol protector de la radiación ultra-violeta para reducir las muertes por COVID-19.
44. Pizzini A, Aichner M, Sahanic S, Böhm A, Egger A, Hoermann G, et al.	Austria	Investigar la relación entre los niveles de Vitamina D con la presentación clínica y el curso de la enfermedad de COVID-19.	Estudio observacional prospectivo con 109 individuos.	El déficit de Vitamina D es frecuente en pacientes graves positivos para la enfermedad.
39. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U.	Heidelberg (Alemania)	Explorar la posible asociación entre los niveles de Vitamina D y la severidad y supervivencia de la enfermedad de COVID-19.	Estudio observacional prospectivo con 185 individuos.	Se demostró la asociación entre el déficit de Vitamina D y la severidad de la enfermedad de COVID-19.

32. Singh S, Kaur R, Singh RK.	India	Reevaluar el efecto protector de la Vitamina D en la población europea con respecto a la enfermedad de COVID-19.	Análisis comparativo de datos de Vitamina D y tasas de mortalidad, por COVID-19, procedentes de 20 países europeos.	El estudio indicó una fuerte correlación negativa entre los niveles de Vitamina D en la población europea y los casos de la enfermedad.
24. Whittemore PB.	California (EEUU)	Examinar la correlación entre la latitud y las tasas de mortalidad de la enfermedad de COVID-19 en diferentes países.	Análisis comparativo de datos de latitud y tasas de mortalidad por COVID-19, procedentes de 88 países europeos.	Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la latitud y las tasas de mortalidad de la enfermedad.
30. Ye K, Tang F, Liao X, Shaw BA, Deng M, Huang G, et al.	China	Examinar la relación entre los niveles de Vitamina D y la COVID-19, su severidad y sus características clínicas	Estudio de casos-controles con 62 pacientes.	Se determinó que los ancianos con comorbilidades fueron más susceptibles de formas graves de la enfermedad y que la Vitamina D fue un factor de riesgo.
34. Yılmaz K, Şen V.	Turquía	Investigar la prevalencia y la importancia clínica del déficit de Vitamina D en niños COVID-19 positivos.	Estudio de casos-controles que analizó a 85 niños entre 1 mes y 18 años	Se encontraron valores de Vitamina D significativamente más bajos en los niños COVID-19 positivos que en el grupo control.