

Edith Yesenia Yanez-Chicaiza; Cinthia Katherine Galarza-Galarza

<https://doi.org/10.35381/s.v.v8i15.3199>

**Vitamina D: Una terapia coadyuvante en el manejo de covid-19**

**Vitamin D: An adjuvant therapy in the management of covid-19**

Edith Yesenia Yanez-Chicaiza

[eyanez3761@uta.edu.ec](mailto:eyanez3761@uta.edu.ec)

Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Tungurahua  
Ecuador

<https://orcid.org/0009-0007-2119-8406>

Cinthia Katherine Galarza-Galarza

[ckgalarza@uta.edu.ec](mailto:ckgalarza@uta.edu.ec)

Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Tungurahua,  
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-6822-7875>

Recibido: 15 de septiembre 2023

Revisado: 10 de noviembre 2023

Aprobado: 15 de diciembre 2023

Publicado: 01 de enero 2024

Edith Yesenia Yanez-Chicaiza; Cinthia Katherine Galarza-Galarza

## RESUMEN

**Objetivo:** determinar como la Vit-D actúa a nivel de sistema inmunológico reduciendo el riesgo de gravedad por COVID-19. **Método:** Descriptivo observacional. **Resultados y conclusiones:** El papel defensivo de la Vit-D frente a infecciones relacionadas con el sistema respiratorio se demuestra en ensayos clínicos. Se sugiere la administración de suplementos para mantener los niveles óptimos de circulación en el cuerpo. Existen evidencias de una asociación significativa entre la insuficiencia/deficiencia de Vit-D y la susceptibilidad al COVID-19 y su gravedad. Por tanto, se sugiere tomar un suplemento de Vit-D para mantener una concentración sérica mayor a 30 ng/mL para reducir el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y sus consecuencias.

**Descriptores:** Vit-D; COVID-19; suplementación; terapia. (Fuente: DeCS).

## ABSTRACT

**Objective:** to determine how Vit-D acts at the immune system level reducing the risk of severity by COVID-19. **Methods:** Descriptive observational study. **Results and conclusions:** The defensive role of Vit-D against respiratory system related infections is demonstrated in clinical trials. Supplementation is suggested to maintain optimal circulating levels in the body. There is evidence of a significant association between Vit-D insufficiency/deficiency and susceptibility to COVID-19 and its severity. Therefore, Vit-D supplementation is suggested to maintain a serum concentration greater than 30 ng/mL to reduce the risk of SARS-CoV-2 infection and its consequences.

**Keywords:** Vit-D; COVID-19; supplementation; therapy (Source: DeCS).

Edith Yesenia Yanez-Chicaiza; Cinthia Katherine Galarza-Galarza

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de COVID-19 es causada por la infección del coronavirus tipo 2 que causa inflamación e irritación de la vía respiratoria. La evolución de la enfermedad varía desde una forma leve, asintomática o con síntomas respiratorios leves, a cuadros graves como el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) con una falla multiorgánica y alta incidencia de mortalidad. Los pacientes con comorbilidades tienden a desarrollar formas graves de COVID-19. <sup>1 2</sup>

En la ola de contagios de COVID 19 se realizaron investigaciones sobre posibles tratamientos; pero no se ha establecido uno definitivo; se implementaron estrategias terapéuticas algunas con base científica y otras de forma empírica debido a la emergencia sanitaria. <sup>3</sup>

En este sentido, el uso de la Vitamina D (vit-D) en el manejo de la COVID-19 tiene poca evidencia científica. Son pocos los estudios clínicos realizados en torno al empleo de esta medida terapéutica; sin embargo, un número creciente de informes concordantes respaldan el papel protector de la Vit-D en la reducción del riesgo y la gravedad de las infecciones del tracto respiratorio (ITR) por COVID-19. <sup>1 3</sup>

La Vit-D es una vitamina liposoluble y una hormona esteroide, que juega su papel en la modulación del sistema inmunitario junto con el mantenimiento de la homeostasis del calcio sérico. La forma de obtención de esta vitamina tiene dos vías: se obtiene un 80%, en forma endógena, a partir de la 7-dehidrocolesterol en la dermis tras exponerse a la luz solar y el 20% de la dieta y los suplementos a partir del ergocalciferol. <sup>1 4</sup>

La Vit-D es esencial para una buena salud, crecimiento y maduración de los huesos desde las primeras etapas de vida hasta la tercera edad, por el rol que cumple en la homeostasis del calcio. Varios estudios demuestran que la Vit-D participa en la regulación de numerosos tejidos y órganos, y contiene propiedades antiinflamatorias, antitumorales y apoya al sistema inmunológico. <sup>4 5</sup>

Según estudios la Vit-D protege contra las infecciones respiratorias de bacterias y virus, y puede reducir el riesgo del COVID-19. <sup>6 7</sup> El objetivo es determinar como la

Edith Yesenia Yanez-Chicaiza; Cinthia Katherine Galarza-Galarza

Vit-D actúa a nivel de sistema inmunológico reduciendo el riesgo de gravedad por COVID-19.

## **MÉTODO**

Descriptivo observacional

Para obtener información actualizada sobre el rol que cumple la Vit-D en el manejo de la COVID-19 realizó una búsqueda y revisión de la literatura científica en bases de datos (Scopus, Science Direct, PubMed, Lylacs) y en Google Académico. Con las palabras claves “COVID-19” y “Vitamina D”, y sus acepciones.

## **RESULTADOS**

### **Covid 19, origen**

En diciembre de 2019 en Wuhan-China inició un brote de casos de neumonía grave, que se expandió rápidamente; siendo agresivo en los adultos, con una letalidad global del 2,3%. Estudios realizados para determinar el agente causal, se enfocaron en gérmenes comunes como: la influenza aviar, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) con resultados negativos. Posteriormente métodos de estudio como aislamiento en cultivo de células, microscopía electrónica y secuenciación profunda, demuestran que era un agente viral nuevo, del grupo de los coronavirus. La enfermedad, ahora conocida como COVID-19, continuó propagándose hasta que el 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró pandemia. <sup>89</sup>

El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), causante de COVID-19, pertenece a la familia Coronaviridae, tiene forma esférica o irregular, con un diámetro aproximado de 125 nm. Su genoma está constituido por RNA de cadena sencilla, una envoltura lipídica con tres proteínas ancladas denominadas: E (envoltura), M (membrana) y S (espícula), la cual le da al virión (partícula infecciosa) la apariencia de una corona, y es la proteína que media la unión al receptor y facilita su fusión con la membrana celular. <sup>89</sup>

Edith Yesenia Yanez-Chicaiza; Cinthia Katherine Galarza-Galarza

## **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de COVID-19 varían según la virulencia de la variante SARS-CoV-2 y la respuesta inmunitaria del huésped. Las manifestaciones clínicas van desde la infección asintomática hasta el síndrome inflamatorio grave y la disfunción multiorgánica. Las infecciones asintomáticas involucran a personas que dan positivo por SARS-CoV-2 pero sin síntomas.<sup>10</sup>

Los síntomas más comunes son fiebre y tos, la fatiga es común, y las mialgias y cefalea ocurren entre el 10% y 20% de los casos. La disnea se ha reportado con frecuencias desde 8% hasta el 60%. Síntomas de afectación del tracto respiratorio alto se presentan en menos del 15%. Las manifestaciones gastrointestinales se presentan entre el 10% y 20% de los pacientes. Las alteraciones de los sentidos del gusto y del olfato son frecuentes. Los síntomas dermatológicos se asocian con tasas inferiores al 2%. La isquemia acral se describe en pacientes con formas graves de COVID-19 como: cianosis en los dedos, ampollas en la piel y gangrena seca.<sup>9 10</sup>

Por sus manifestaciones clínicas, similares a otras enfermedades respiratorias, es difícil diferenciar el COVID-19 durante la fase inicial. No hay ningún signo/síntoma patognomónico como en otras enfermedades virales como sarampión y varicela. Se resalta que las manifestaciones iniciales varían significativamente entre pacientes, caracterizando al COVID-19 como una enfermedad clínicamente dinámica.<sup>11</sup>

## **Vitamina D**

La Vit-D juega un papel importante en el metabolismo óseo y mineral mediante la regulación de la absorción intestinal, la excreción renal del calcio, el fósforo y la resorción ósea; participa en procesos antiinflamatorios e inmunomoduladores. El receptor de la Vit-D se expresa en células que pertenecen al sistema inmune como: los monocitos, macrófagos, linfocitos B y T y células dendríticas. Se ha descrito su participación en procesos como la inhibición de la proliferación de células cancerosas, efectos sobre la secreción hormonal, supresión de la proliferación de células T y la modulación de ciertas citocinas. Por tanto, es importante para la inmunidad innata y

Edith Yesenia Yanez-Chicaiza; Cinthia Katherine Galarza-Galarza

adquirida; teniendo importancia en procesos patológicos como enfermedades infecciosas e inmunes.<sup>10 12</sup>

La Vit-D se deriva de suplementos en forma de Vit-D2 (ergocalciferol) o D3 (colecalfiferol) con cantidades limitadas en fuentes dietéticas como: pescado, yema de huevo y lácteos fortificados. La exposición al sol sigue siendo la principal fuente de Vit-D. Las necesidades de Vit-D en la población sana oscilan entre 400 y 800 UI diarias (10-20 µg/día) (tabla 1), dependiendo de la edad, tipo de piel, la exposición solar, el embarazo y las comorbilidades.<sup>7 13</sup>

**Tabla 1.**  
Necesidades de Vitamina D.

Etapa de vida	Dosis recomendada
hasta 12 meses	10mcg (400UI)
1 a 13 años	15mcg (600UI)
14 a 18 años	15mcg (600UI)
19 a 70 años	15mcg (600UI)
Mayores de 71 años	20mcg (800UI)
Mujeres adolescentes embarazadas o lactantes	15mcg (600UI)

**Fuente:** Williams (2022)<sup>14</sup>

Actualmente no existen definiciones de deficiencia de Vit-D. Sin embargo, se considera que la Vit-D es suficiente cuando se encuentra en concentraciones de 25(OH)D3>20ng/ml. La insuficiencia de esta vitamina se define entre 12 y 20 ng/ml, mientras que <12ng/ml indican deficiencia. Los valores > 100 ng/ml conllevan un riesgo de toxicidad, pero los autores concluyen que debe evitar concentraciones de 25(OH)D3<10 ng/ml en todas las edades.<sup>7</sup>

El déficit de Vit-D está asociada a procesos patológicos como: osteoporosis, osteomalacia, raquitismo; enfermedades como el metabolismo fosfocálcico, patologías relacionadas con la regulación del sistema inmune, deterioro cognitivo, regulación del sistema hormonal, y de la proliferación y diferenciación celular.<sup>7</sup>

Edith Yesenia Yanez-Chicaiza; Cinthia Katherine Galarza-Galarza

## **Vitamina D y el sistema inmune**

La Vit-D ejerce efectos al unirse a un Receptor Nuclear, expresado en varias células inmunitarias, con niveles altos en las células dendríticas (células presentadoras de antígenos), macrófagos y linfocitos T (CD4+ y CD8+) y B. Como hormona esteroide puede atravesar las membranas lipídicas e interactuar directamente con su receptor nuclear. <sup>13</sup>

Los mecanismos propuestos mediante los cuales la Vit-D ejerce su efecto en el sistema inmune incluyen la activación de los péptidos antimicrobianos y la inducción de la autofagia por parte de las células del huésped, además de su capacidad para regular la respuesta inmune. La Vit-D, en su forma activa, inhibe el INF- $\gamma$ , y la IL-2. Además, debido a su capacidad de disminuir la estimulación de linfocitos Th1, reduce la producción de otras citocinas proinflamatorias como: IL-6, IL-8, IL-17 e IL-12, que se evidencian elevadas en la fase grave del COVID-19. Un aspecto importante es que casi la totalidad de las células del sistema inmune presentan el receptor de la Vit-D (RVD). <sup>15</sup>

El papel de la Vit-D en la inmunidad innata radica en la inducción intracrina de los péptidos antimicrobianos, como las catelicidinas y las defensinas; además favorece la inducción de genes que codifican las proteínas y forman las uniones celulares como: la ocludina, conexina (uniones gap) y cadherina E (uniones adherentes) que mejoran la integridad de las barreras físicas frente a un agresor. <sup>12</sup>

Con relación a la Vit-D en la inmunidad adaptativa se realiza por supresión de las respuestas mediadas por células T helper tipo 1 (Th1), reduciendo la producción de las citoquinas proinflamatorias como interleucina-2 (IL-2) e INF gama-18. Asimismo, promueve la producción de citoquinas antiinflamatorias por las células Th2, colaborando con la inhibición de Th1, y la inducción de células regulatorias T. <sup>1</sup>

## **Vitamina D y COVID**

El papel de la Vit-D en el manejo de COVID es complejo y dinámico basándose en su capacidad de modular el sistema inmunológico e influye en la gravedad y resultados de la enfermedad. Las infecciones por el SARS-COV2 conducen a la regulación baja

Edith Yesenia Yanez-Chicaiza; Cinthia Katherine Galarza-Galarza

de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2), que ocasiona acumulación tóxica de angiotensina 2, que contribuye al síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) provocando efectos indeseables como vasoconstricción prolongada, hipertensión arterial, aumento de la producción de citocinas proinflamatorias, trombosis, fibrosis, insulinoresistencia y disfunción hepática.<sup>13 15</sup>

Algunos síntomas y procesos patológicos del COVID-19 son: hipertensión pulmonar, coagulopatía, diarrea, anosmia, ageusia, dermatitis, inflamación autoinmune del sistema nervioso central y daños en órganos como pulmón, corazón y riñón, probablemente estén relacionados con una reacción exagerada de RAS.<sup>10 11</sup>

La Vit-D suprime las respuestas mediadas por las células auxiliares T tipo 1 (Th1), al reprimir la producción de citoquinas inflamatorias IL-2 e interferón gamma (INF $\gamma$ ); promueve la producción de citoquinas por parte de las células T helper tipo 2 (Th2).<sup>10</sup>

<sup>11</sup> La tormenta de citoquinas puede ser desencadenada por enfermedades infecciosas, enfermedades reumáticas e inmunoterapia tumoral; generalmente se presenta como inflamación sistémica y falla multiorgánica. Uno de los principales mecanismos que pueden dañar severamente los pulmones y otros órganos en pacientes de COVID-19 grave caracterizado por la liberación incontrolada de varias citocinas y quimiocinas proinflamatorias, por ejemplo, interleucina (IL)-1 beta, IL-6, IL-1RA, TNF (factor de necrosis tumoral)-alfa, IL-17, proteína quimioatrayente de monocitos-1, entre otros, seguidos de niveles elevados de ferritina sérica y disminución del recuento de células asesinas naturales (NK).<sup>12 13</sup>

Se evalúa que la Vit-D es beneficiosa en la prevención y tratamiento de la tormenta de citoquinas al disminuir la síntesis y secreción de citoquinas proinflamatorias y aumentar la síntesis de citoquinas antiinflamatorias. Una respuesta inmunitaria aumentada en personas con deficiencia de Vit-D puede aumentar el potencial de la tormenta de citoquinas y el consiguiente SDRA.<sup>12</sup>



Edith Yesenia Yanez-Chicaiza; Cinthia Katherine Galarza-Galarza

## **Suplementación de la Vit-D**

La suplementación con Vit-D se considera una terapia adyuvante para pacientes con COVID-19. La mejora en los niveles circulantes de 25OH-D abre posibilidades para retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia de los pacientes considerando la buena tolerancia y seguridad de dosis altas de Vit-D. <sup>15 16</sup>

Se ha demostrado que el grado de protección contra infecciones aumenta a medida que aumentan los niveles de Vit-D. En general, la dosis diaria de VitD de hasta 10.000 UI se considera segura; solo algunos pacientes son “hipersensibles a la Vit-D” y tienen riesgo de desarrollar hipercalcemia; incluso con pequeñas dosis suplementarias. En caso de hiperparatiroidismo primario o enfermedades granulomatosas como sarcoidosis o tuberculosis activa, o cuando el catabolismo de los metabolitos de Vit-D está alterado por mutación de genes específicos. <sup>12 13 15</sup>

Como medida se recomienda, en pacientes con niveles inferiores a 40 ng/mL, aumentar las dosis al doble (dosis diarias deben estar en el rango de 4000-10000UI) durante 1,5 meses; luego verificar los niveles de 25OH-D. Si no ha recibido suplementos previos, se sugiere una dosis de Vit-D de 4000 UI/día (para los grupos de riesgo, se debe considerar 6000-8000 UI/día), o 50 000 UI una vez a la semana y luego se debe comprobar los niveles de 25OH-D en 1,5 meses. <sup>16 17 18</sup>

## **DISCUSIÓN**

La Vit-D puede disminuir el riesgo de infecciones por diversos mecanismos que incluyen: participar en la integridad de una barrera física y mejorar la inmunidad innata o adaptativa. <sup>3 4</sup> El estímulo que ejerce la Vit-D sobre la inmunidad innata celular se realiza mediante la inducción de péptidos antimicrobianos como catelicidina y beta-2-defensina. La catelicidina altera las membranas y actúa sobre bacterias, virus, hongos y hasta el bacilo de Koch; además, contribuye a disminuir la denominada “tormenta de citoquinas” que ocurre en infecciones virales severas como las descritas por COVID-19. Por su parte, el péptido humano beta-2-defensina es producido por células epiteliales y presenta una potente actividad antimicrobiana contra bacterias

Edith Yesenia Yanez-Chicaiza; Cinthia Katherine Galarza-Galarza

gramnegativas y Candida, lo que contribuye a reducir la frecuencia de infecciones en la piel y en el tejido pulmonar <sup>19 20</sup>.

Con relación a la Vit-D y su acción sobre la inmunidad adaptativa, se realiza por supresión de las respuestas mediadas por células T helper tipo 1 (Th1), reduciendo la producción de las citoquinas proinflamatorias como interleucina-2 (IL-2) e INF- $\gamma$ . Asimismo, promueve la producción de citoquinas antiinflamatorias por las células Th2, colaborando con la inhibición de Th1, y la inducción de células regulatorias T. <sup>2 21 22</sup>

El efecto inmunomodulador de la Vit-D se ha estudiado en infecciones bacterianas y virales, pero no en la infección por SARS-CoV-2. La Vit-D influye en la expresión de varios genes involucrados en el sistema y la cascada inflamatoria posterior, lo que afecta la susceptibilidad y la gravedad de las infecciones bacterianas y virales. En un metanálisis reciente de ensayos de intervención, se observó que la suplementación con Vit-D reduce la incidencia de infecciones agudas de las vías respiratorias [tasa de incidencia 0,96 (0,92–0,997),  $p=0,04$ ]. De manera similar, en la infección por SARS-CoV-2, la deficiencia de Vit-D puede conducir a un entorno de citocinas proinflamatorias, lo que aumenta la gravedad de la enfermedad. Se sabe que el SARS-CoV-2 se une al receptor ACE-2 (ACE-2) expresado de manera ubicua en la superficie celular y luego ingresa a la célula. La Vit-D puede regular a la baja la expresión de ACE-2 y prevenir la entrada viral en la célula. Por ello es probable que la suplementación con Vit-D disminuya la probabilidad de infección por SARS CoV-2 o causar una eliminación viral temprana. Se observa que niveles de Vit-D  $>30$  ng/ml se asocian con una disminución significativa de la gravedad y mortalidad de la infección.

<sup>22 23</sup>

Un estudio controlado determinó que la Vit-D es un inmunomodulador potencial y concluyó que mejorar el nivel sérico de Vit-D a 80-100 ng/ml redujo los marcadores inflamatorios sin efectos secundarios, por lo que recomiendan agregar una terapia complementaria a los protocolos de tratamiento de COVID-19. <sup>19</sup>

Por otro lado, un tratamiento con Vit-D, magnesio y vitamina B12 respaldan su combinación en el manejo de COVID-19, se asocia a una menor tasa de requerimiento de oxígeno, y el ingreso a UCI. <sup>24</sup> Las tasas de mortalidad hospitalaria también arrojó

Edith Yesenia Yanez-Chicaiza; Cinthia Katherine Galarza-Galarza

resultados favorables; los pacientes que recibieron calcifediol tuvieron una tasa de mortalidad más baja en comparación con los pacientes que no lo recibieron.<sup>25</sup>

En el caso de la estancia hospitalaria estudios demuestran que los pacientes que recibieron suplementación con Vit-D, tuvieron una estancia hospitalaria menor. Sabico et al. observó que la suplementación con Vit-D durante 2 semanas provocó un aumento en los niveles séricos de 25(OH)D, además este grupo tuvo un tiempo de recuperación más corto.<sup>22 26 27</sup> Ohaegbulam et al evidenciaron una mejor recuperación clínica, evidenciada por estadías más cortas, menores requerimientos de oxígeno y una reducción en el estado de los marcadores inflamatorios en pacientes que recibieron Vit-D.<sup>25 28 29</sup>

Estudios realizados concuerdan que los niveles adecuados de Vit-D contribuyen al funcionamiento del sistema inmune, y podría ser importante para proteger al organismo en presencia del SARS-CoV-2, pues participa en el control de la tormenta de citocinas y favorece la respuesta inmune innata y adaptativa<sup>30</sup>. Además, se han evidenciado menores tasas de contagios, mejores pronósticos y evoluciones de los pacientes, llegando al punto de disminuir la mortalidad por COVID-19.

## **CONCLUSIONES**

La suplementación con Vit-D desempeña un papel importante en la prevención de infecciones. El papel defensivo de la Vit-D frente a infecciones relacionadas con el sistema respiratorio se demuestra en ensayos clínicos. Se sugiere la administración de suplementos para mantener los niveles óptimos de circulación en el cuerpo, puesto que beneficia en la evolución del COVID-19, principalmente en poblaciones de alto riesgo.

Existen evidencias de una asociación significativa entre la insuficiencia/deficiencia de Vit-D y la susceptibilidad al COVID-19 y su gravedad. Por tanto, se sugiere tomar un suplemento de Vit-D para mantener una concentración sérica mayor a 30 ng/mL para reducir el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y sus consecuencias.

Edith Yesenia Yanez-Chicaiza; Cinthia Katherine Galarza-Galarza

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés en la publicación de este artículo.

## FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

## AGRADECIMIENTO

A todos los agentes sociales involucrados en el proceso investigativo.

## REFERENCIAS

1. Mansur JL, et al. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. Clin Investig Arterioscler. 2020;32(6):267-277. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.05.003>
2. Chiodini I, et al. Vitamin D Status and SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Clinical Outcomes. Front. Public Health, 2021;9:736665. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.736665>
3. Cutolo M, Paolino S, Smith V. Evidences for a protective role of vitamin D in COVID-19. RMD Open 2020;6:e001454. <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001454>
4. Mejía-Zambrano H. Efectos de la Vitamina D sérico y suplemento en pacientes infectados por la COVID-19 [Effects of serum vitamin D and supplement in COVID-19 infected patients]. (2022). Rev. Peru. Investig. Salud. 2022;6(1):33-42. <https://doi.org/10.35839/repis.6.1.1141>
5. Seijo M., Oliveri B. Importancia de la Vitamina D en la época del COVID-19 [Importance of Vit-D in the time of COVID-19]. Actual. Osteol 2020;16(2). <https://n9.ci/s1bq03>
6. Niño-Parra DA, Poveda-Espinosa E, Mora-Plazas M. Vitamina D, sus posibles efectos en la función inmune y la respuesta ante la COVID-19: una revisión sistemática exploratoria [Vit-D, its possible effects on immune function and response to COVID-19: an exploratory systematic review]. Rev. Nutr. Clin. Metab. 2021;4(3). <https://doi.org/10.35454/rncm.v4n3.278>

Edith Yesenia Yanez-Chicaiza; Cinthia Katherine Galarza-Galarza

7. Díez J. El sistema endocrino de la Vitamina D: fisiología e implicaciones clínicas [The vitamin D endocrine system: physiology and clinical significance]. *Revista española de cardiología*. 2022;2(C):1-7 [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(22\)00005-X](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(22)00005-X)
8. Palacios-Cruz M, et al. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial [COVID-19, a worldwide public health emergency]. *Rev Clin Esp*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>
9. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia [SARS-CoV-2/COVID-19: The virus, the disease and the pandemic]. *Medicina & Laboratorio* 2020;24:183-205. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>
10. Hernández A, Esquer Z, Marcelin J. COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2022;36(2):231-249. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.01.003>
11. Mesquita RdR, Silva-Junior LCF, Santos-Santana FM et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2021;133(7-8):377–382. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>
12. Bleizgys A. (2020). Vitamin D and COVID-19: It is time to act. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3):e13748. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13748>
13. Ghelani D, Alesi S, Mousa A. Vitamin D and COVID-19: An Overview of Recent Evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:10559. <https://doi.org/10.3390/ijms221910559>
14. Williams SE. Vitamin D supplementation: Pearls for practicing clinicians. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 2022;89(3):154–160. <https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21021>
15. Aygun H. Vitamin D may protect against multiple organ damage caused by COVID-19. *Bratisl Lek Listy*. 2020;121(12):870-7. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2020\\_143](https://doi.org/10.4149/BLL_2020_143)
16. Rastogi A et al., Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study. *Postgraduate Medical Journal*. 2022;98(1156):87–90. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139065>

Edith Yesenia Yanez-Chicaiza; Cinthia Katherine Galarza-Galarza

17. Tomaszewska A, Rustecka A, Lipińska-Opałka A, et al. The Role of Vitamin D in COVID-19 and the Impact of Pandemic Restrictions on Vitamin D Blood Content. *Front. Pharmacol.* 2022;13:836738. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.836738>
18. Bae JH, Choe HJ, Holick MF et al. Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity. *Rev Endocr Metab Disord* 2022;23:579–599. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09705-6>
19. Lakkireddy M, Gadiga SG, Malathi RD, et al. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. *Scientific reports.* 2021;11(1):10641. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90189-4>
20. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition.* 2020;79-80:111017. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017>
21. Alcala-Diaz JF, Limia-Perez L, Gomez-Huelgas R, et al. Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study. *Nutrients.* 2021;13(6), 1760. <https://doi.org/10.3390/nu13061760>
22. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(11):1053–1060. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26848>
23. Sabico S, Enani MA, Sheshah E, et al. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients.* 2021;13:2170. <https://doi.org/10.3390/nu13072170>
24. Ohaegbulam KC, Swalih M, Patel P, et al. Vitamin D Supplementation in COVID-19 Patients: A Clinical Case Series. *American journal of therapeutics.* 2020;27(5):e485–e490. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001222>
25. Ducharme FM, Tremblay C, Golchi S, et al. Prevention of COVID-19 with oral vitamin D supplemental therapy in essential healthcare teams (PROTECT): protocol for a multicentre, triple-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BMJ Open* 2023;13:e064058. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064058>

Edith Yesenia Yanez-Chicaiza; Cinthia Katherine Galarza-Galarza

26. Moukayed M. A Narrative Review on the Potential Role of Vitamin D3 in the Prevention, Protection, and Disease Mitigation of Acute and Long COVID-19. *Curr Nutr Rep* 2023;12,215–223. <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00471-2>
27. Ahsan N et al. Mechanistic Insight into the role of Vitamin D and Zinc in Modulating Immunity Against COVID-19: A View from an Immunological Standpoint. *Biol Trace Elem Res.* 2023. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03620-4>
28. Quesada-Gomez JM, et al. Vitamin D Endocrine System and COVID-19: Treatment with Calcifediol. *Nutrients.* 2022,14:2716. <https://doi.org/10.3390/nu14132716>
29. Argano C, Mallaci-Bocchio R, Natoli G et al. Protective Effect of Vitamin D Supplementation on COVID-19-Related Intensive Care Hospitalization and Mortality: Definitive Evidence from Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Pharmaceuticals.* 2023;16(1):130. <https://doi.org/10.3390/ph16010130>
30. Ashique S, Gupta K, Gupta G, et al. Vitamin D-A prominent immunomodulator to prevent COVID-19 infection. *Int J Rheum Dis.* 2023;26(1):13–30. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.14477>