

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Evidencias y Ambigüedades de la Vitamina D

Revisión bibliográfica y estudio descriptivo en la OSI Araba entre 2019-2020, influencia de COVID-19

Egilea /Autor:
LEIRE BARANDIARAN LÓPEZ DE AUDÍCANA
Zuzendaria / Director:
RAMÓN SARACHO ROTAECHE

© 2022, Leire Barandiaran López de Audícana

Vitoria-Gasteiz, 2022ko apirilaren 26a / Vitoria-Gasteiz, 26 de abril de 2022

INDICE	
AGRADECIMIENTOS	VII
DICCIONARIO DE ABREVIATURAS	VIII
RESUMEN	IX
ABSTRACT	X

Primera parte: Revisión bibliográfica

1. JUSTIFICACIÓN: ESTADO ACTUAL DEL TEMA	1
1.1. Introducción	1
1.2. Fuente y necesidades fisiológicas de la vitamina D	1
1.2.1. Fuentes, fisiología y condicionantes de la obtención de la vitamina D	1
1.2.2. Necesidades fisiológicas de la vitamina D	4
1.3. Consecuencias de la deficiencia de la Vitamina D	4
1.4. Valores de referencia de la vitamina D sérica	5
1.5. Indicación de la determinación sérica de 25(OH)D	6
1.6. Tratamiento de la deficiencia de vitamina D.	6
1.6.1. Indicación de suplementación	7
1.6.2. Pauta de corrección	7
1.7. Seguridad de los suplementos de vitamina D	9
1.8. Vitamina D e infección por COVID-19	11
1.8.1. Efectos de la vitamina D sobre el sistema inmune innato	12
1.8.2. Efectos de la vitamina D sobre el sistema inmune adaptativo	13
1.8.3. Evidencia actual del rol de la vitamina D sobre la infección por COVID-19	14
2. OBJETIVO PRINCIPAL	15
3. METODOLOGÍA	16

3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	16
3.2. Criterios de inclusión	16
3.2.1. Idioma de publicación de los artículos	16
3.2.2. Características de los sujetos	16
3.2.3. Fecha de publicación	17
3.2.4. Tipos de artículos publicados	17
3.2.5. Geografía	17
3.3. Criterios de exclusión	17
3.4. Proceso de selección de artículos	17
3.4.1. Evaluación de la calidad de los estudios	18
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
4.1. Ensayos clínicos	19
4.2. Meta-análisis	22
4.3. Estudio de cohorte	24
5. CONCLUSIÓN	25
6. HIPÓTESIS DE ESTUDIO	26
7. OBJETIVOS	26
7.1. Objetivo principal:	26
7.1.1. Objetivos secundarios	26
8. MATERIAL Y MÉTODOS	27
8.1. Diseño	27
8.2. Población a estudio	27
8.2.1. Criterios de inclusión	27
8.2.2. Criterios de exclusión	27
8.2.3. Variables	27
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28

9.1. Cálculo del tamaño de la muestra	28
10. ASPECTOS ÉTICOS	28
11. RESULTADOS	29
11.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA	29
11.2. Concentraciones séricas de calcifediol	30
11.2.1. Concentraciones séricas de calcifediol	30
11.2.2. Concentraciones séricas de calcifediol en relación a valores de referencia	31
11.2.3. Determinaciones y concentraciones séricas de calcifediol por género	32
11.2.4. Determinaciones y concentraciones séricas de calcifediol por edad	33
11.2.5. Concentraciones séricas de calcifediol ajustados por edad y sexo	34
11.3. Niveles séricos de vitamina D según estación del año	36
11.4. Número de determinaciones por identificador	37
11.5. Determinaciones séricas de calcifediol por patología y su adecuación con los criterios establecidos	38
11.6. Solicitud de determinación sérica de calcifediol por especialidad médica	39
11.7. Procedencia de la solicitud	40
11.8. Forma farmacéutica de prescripción y su adecuación a las recomendaciones de AEMPS	42
11.9. Coste medio por determinación sérica de calcifediol	42
11.10. Mención a Pediatría	43
12. DISCUSIÓN	44
13. SESGOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	47
14. CONCLUSIÓN	48
15. BIBLIOGRAFÍA	51
16. ANEXOS	60
16.1. ANEXO 1: Criterios de indicación para la determinación sérica de calciferol o colecalciferol	60
16.2. ANEXO 2: Formas farmacéuticas de vitamina D disponibles	61
16.3. ANEXO 3: Guía de Práctica Clínica Sociedad Endocrina, suplementación con vitamina D	63
16.4. ANEXO 4. Flujograma	64

16.5. ANEXO 5. Resumen de Lectura de revisiones bibliográficas por abstract	65
16.6. ANEXO 6. Lectura completa de ensayos clínicos	68
16.7. ANEXO 7: Lectura completa de los meta-análisis	74
16.8. ANEXO 8: Lectura completa del estudio de cohorte retrospectivo	83
16.9. ANEXO 9: Dictamen Favorable del Comité de Ética de Investigación con medicamentos de Euskadi (CEIm-E)	84
16.10. ANEXO 10: Tablas de resultados detallados	85
16.11. ANEXO 11: Mención a Pediatría	91

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valores de referencia de vitamina D sérica según organismo.....	5
Tabla 2. Nivel de evidencia Oxford Centre for Evidence Based Medicine (OCEBM)	19
Tabla 3. Características generales de la muestra	85
Tabla 4. Dispersión de concentraciones séricas de calcifediol por género	85
Tabla 5. Concentraciones séricas de calcifediol por grupo de edad.....	85
Tabla 6. Prueba de Bonferroni para grupos de edad	86
Tabla 7. Regresión lineal de las concentraciones séricas de calcifediol ajustados por edad y sexo	86
Tabla 8. Concentraciones séricas de calcifediol por estación durante 2019	87
Tabla 9. Concentraciones séricas de calcifediol por estación durante 2020	87
Tabla 10. Solicitudes de determinaciones séricas de calcifediol por patología	88
Tabla 11. Solicitud de determinaciones séricas de calcifediol por especialidad médica	89
Tabla 12. Concentraciones séricas de calcifediol (ng/ml) por Centros de Salud de Vitoria-Gasteiz	89
Tabla 13. Procedencia de la solicitud de la determinación sérica de calcifediol por Centros de Salud de la OSI Araba.....	90
Tabla 14. Presentación farmacéutica de tratamiento de vitamina D en la OSI Araba	90

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Dispersión de concentraciones séricas de calcifediol	30
Figura 2. Determinaciones séricas de calcifediol por valores de referencia	32
Figura 3. Distribución de concentraciones séricas de calcifediol por género	32
Figura 4. Determinaciones séricas de calcifediol por grupo de edad	33
Figura 5. Concentraciones séricas de calcifediol por grupo de edad	34
Figura 6. Concentraciones séricas de calcifediol estimados por edad y sexo por regresión	36
Figura 7. Determinaciones séricas de calcifediol en función de la estación	37
Figura 8. Concentraciones séricas de calcifediol por estación	37
Figura 9. Número de determinaciones de calcifediol sérico por identificador.....	38
Figura 10. Solicitud de determinaciones séricas de calcifediol por especialidad.....	39
Figura 11. Determinaciones séricas de calcifediol ajustado por cartilla por cada Centro de Salud de Vitoria-Gasteiz.....	41
Figura 12. Concentraciones séricas de calcifediol (ng/mL) por Centro de Salud en Vitoria-Gasteiz	41
Figura 13. Dispersión de concentraciones séricas de calcifediol en pacientes ≤ 14 años	91
Figura 14. Dispersión de concentraciones séricas de calcifediol (ng/mL) por género en ≤ 14 años	91
Figura 15. Dispersión de concentraciones séricas de calcifediol (ng/mL) por edad en ≤ 14 años	91
Figura 16. Concentraciones séricas de calcifediol por estación en ≤ 14 años.....	92
Figura 17. Determinaciones séricas de calcifediol por patología en ≤ 14 años	92

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, Ramón Saracho, por su disposición y atención, por introducirme en el mundo de la investigación y motivarme y ayudarme en todo momento.

A mi familia por darme la oportunidad de ser médico y por ser mi apoyo durante estos 6 años y en todo este proyecto.

DICCIONARIO DE ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ACE-2	Enzima convertidora de angiotensina-2
C.S.	Centro de Salud
CYP2R1	Enzima 25-hidroxisilasa
CYP27B1	Enzima 1 α -hidroxilasa
D₂	Calciferol
D₃	Colecalciferol
DBP	Proteína ligadora de la vitamina D
Det.	Determinación
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
IFN-	Interferón
IL-	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
IOM	Institute of Medicine
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
NICE	National Institute for Clinical Excellence
OCEBM	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine
OR	Odds Ratio
PTH	Hormona paratiroidea
RAAS	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
RR	Risk Ratio
SEEN	Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
Sol.	Solución oral
TARGA	Terapia Antirretroviral de gran actividad
TGF-β	Factor de crecimiento transformante β
Th-	Linfocito T helper o linfocitos colaboradores o cooperadores
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
VDR	Receptores de vitamina D
25(OH)D	Calcifediol o calcidiol
1,25(OH)₂D	Calcitriol

RESÚMEN

Introducción: La elevada deficiencia de vitamina D en la población y el incremento exponencial de estudios publicados desde el inicio de la pandemia por COVID-19, hacen que la vitamina D esté en auge. Sin embargo, la controversia en los niveles de referencia óptimos, los criterios de determinación y suplementación, dificultan la toma de decisiones terapéuticas favoreciendo la aparición de efectos secundarios a este fármaco no inocuo.

Objetivos: Revisar la evidencia sobre el efecto beneficioso de concentraciones séricas óptimas de vitamina D en el pronóstico de la infección por COVID-19 y evaluar la prevalencia de hipovitaminosis D, el empleo de determinaciones séricas y suplementación en la OSI Araba

Material y métodos: Revisión bibliográfica del efecto de la vitamina D en el curso clínico de la infección por COVID-19. Estudio descriptivo transversal del empleo de la vitamina D en la OSI Araba en los pacientes con al menos una determinación sérica durante 2019-2020.

Resultados y Discusión: Se revisaron un total de 29 artículos. El 88% de los ensayos clínicos objetivaron mejoría clínica en la gravedad, mortalidad y supervivencia a los 3 meses en los sujetos COVID-19 positivos suplementados con vitamina D. Sin embargo, la variedad de los resultados obtenidos en los meta-análisis y la diversidad de los diseños de los estudios incluidos limitan la interpretación de los resultados. El 65,1% de la muestra de la OSI Araba presentó niveles subóptimos (<30ng/mL) de vitamina D, en ambos sexos y en cualquier grupo de edad, siendo inferiores en hombres y en grupos de edad extremos (<35 años o >75 años). La influencia estacional incrementó en 5-6ng/mL la concentración media de invierno a verano. Durante 2019-2020 se recogieron 1.206 determinaciones en rango de sobredosificación, alcanzando en 43 casos los rangos de intoxicación. De las muestras recogidas, solo el 35,81% cumplía los criterios de determinación.

Conclusión: La vitamina D parece ser eficaz en la mejoría del curso clínico del COVID-19, sin embargo se precisan ensayos clínicos para recomendar su suplementación de manera sistemática. El estudio descriptivo es reflejo de la controversia en relación a los valores de referencia, indicación y suplementación de la vitamina D, siendo recomendable revisar los criterios de determinación, suplementación y seguimiento seriado de los pacientes con el objetivo de disminuir los casos de hipercalcemia y el coste derivado de su empleo inadecuado.

Palabras clave: Vitamina D, Deficiencia, Suplementación, Toxicidad, COVID-19

ABSTRACT

Introduction: The high vitamin D deficiency in the population and the exponential increase in the number of studies published since the COVID-19 pandemic mean that vitamin D is on the rise. However, the controversy over the optimal reference levels and the criteria for determination and supplementation make therapeutic decisions difficult, favouring the appearance of side effects of this not innocuous drug.

Objectives: To review the evidence on the possible beneficial effect of optimal serum concentrations of vitamin D on the prognosis of COVID-19 infection and to evaluate the prevalence of hypovitaminosis D, the use of serum determinations and supplementation in the OSI Araba.

Material and methods: A literature review of the effect of vitamin D on the clinical course of COVID-19 infection. A cross-sectional descriptive study of the use of vitamin D in the OSI Araba in patients with at least one serum determination during 2019-2020.

Results and Discussion: A total of 29 articles were reviewed. Eighty-eight per cent of the clinical trials showed clinical improvement in severity, mortality, and 3-month survival in COVID-19-positive subjects supplemented with vitamin D. However, the results obtained in the meta-analyses and the diversity of the included study designs limit the interpretation of the results. 65.1% of the OSI Araba samples had suboptimal vitamin D levels (<30ng/mL) in both sexes and in all age groups, being lower in men and extreme age groups (<35 years or >75 years). Seasonal influence increased the mean concentration from winter to summer by 5-6ng/mL. During 2019-2020, 1.206 determinations were collected in the overdose range, with 43 cases reaching the intoxication range. Of the samples collected, only 35.81% met the criteria for a test request.

Conclusion: Vitamin D appears to be effective in improving the clinical course of COVID-19, but clinical trials are needed to recommend its supplementation systematically. The descriptive study reflects the controversy regarding the reference values, indication and supplementation of vitamin D. It is advisable to review the criteria for determination, supplementation and serial follow-up of patients to reduce cases of hypercalcaemia and the cost of its inappropriate use.

Key words: Vitamin D, Deficiency, Supplementation, Toxicity, COVID-19

PRIMERA PARTE
Revisión bibliográfica

1. JUSTIFICACIÓN: ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1.1. INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una vitamina liposoluble esencial, considerada como una prohormona (1, 2) implicada en el sistema endocrino, que regula la homeostasis del calcio, la integridad del sistema óseo y el crecimiento y diferenciación celular en diferentes tejidos (1-3).

Actualmente preocupa la alta prevalencia de la hipovitaminosis D (<30ng/ml) a nivel mundial; considerada como la “pandemia invisible”, presenta una prevalencia entre el 40-80% en función de los estudios internacionales; (4-6), y en concreto en España una prevalencia del 87% (1). La elevada frecuencia de los niveles séricos subóptimos en la población y la presencia de posibles beneficios de la vitamina D más allá de la patología del sistema esquelético, como su función en la reducción del cáncer, función muscular, sistema inmune, enfermedades cerebrovasculares, sistema metabólico o incluso una posible reducción de la mortalidad, hace que la vitamina D sea un tema en auge entre los artículos científicos (1, 7- 9).

1.2. FUENTE Y NECESIDADES FISIOLÓGICAS DE LA VITAMINA D

1.2.1. Fuentes, fisiología y condicionantes de la obtención de la vitamina D

La fuente principal de vitamina D en un 80-90% es la exposición solar, la cual viene condicionada por el tipo de piel, la cantidad de piel expuesta, la estación del año, la hora del día, y la latitud en la que se habite (7, 10). En términos generales, se recomienda para obtener suficiente vitamina D una exposición de 10-15 minutos diarios en los meses de primavera y verano para las personas de piel clara, pues la piel oscura presenta una protección solar natural precisando entre 3-4 veces mayor exposición para lograr los mismos niveles (1,3,7, 10).

La alimentación también proporciona pequeñas cantidades de vitamina D mediante alimentos de origen animal (huevos, pescado graso y carne) y alimentos enriquecidos con vitamina D (lácteos, cereales, bebidas vegetales...), que si bien cada vez son más frecuentes en nuestra dieta son insuficientes para lograr niveles óptimos de manera aislada (1, 3, 7, 10).

Tanto la exposición solar como la alimentación son fuentes principales de los metabolitos primarios de la vitamina D: la vitamina D₃ (o colecalciferol, presente en la mayoría de mamíferos y animales vertebrados, constituye la forma principal del 80-90% de la vitamina D) y la vitamina D₂ (o ergocalciferol, de origen vegetal principalmente) Inicialmente la exposición a radiación ultravioleta B transforma el 7-dehidrocolesterol inestable a previtamina D₃ y posteriormente en vitamina D₃ estable (1, 4, 7, 8, 11).

Ambos compuestos primarios de la vitamina D, endógeno (solar) como exógeno (alimentario), son inactivos y requieren de dos procesos de hidroxilación consecutivos por la enzima citocromo P450 para su activación (7). La vitamina D₃ circulante es inicialmente transportada al hígado mediante la proteína ligadora de la vitamina D (DBP), donde ocurre el primer paso de hidroxilación en el que la vitamina D₃ se convierte en 25-hidroxivitamina D₃ (25(OH)D) a través de la actividad de la enzima 25-hidroxilasa (CYP2R1), siendo la 25-hidroxivitamina D₃ (también llamado calcidiol o calcifediol) obtenida en la primera hidroxilación el biomarcador universal utilizado para determinar los niveles de vitamina D en sangre (1, 7, 8, 11). A continuación, el calcidiol se interioriza en el riñón para que tenga lugar el segundo paso de hidroxilación a través de la enzima 1 α -hidroxilasa predominante en el epitelio tubular proximal, la cual es estrictamente regulada por la hormona paratiroidea (PTH) e inhibida por el fósforo sérico y el FGF-23 (12). Dicha enzima (CYP27B1) convierte la 25-hidroxivitamina D₃ en 1 α -25-dihidroxivitamina D₃ también conocido como calcitriol, alcanzando así la forma activa de la vitamina D (1, 5, 7-9, 11, 13). Finalmente, la 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃ se combina con los receptores de la vitamina D (VDR)/receptores retinoicos X formando el complejo heterodimerico y regulando la expresión de miles de genes mediante su unión a los elementos responsables de DNA en la transcripción, mediando así en múltiples respuestas biológicas (7, 9).

Cabe destacar que ambas formas, tanto el calcitriol como el calcidiol, son capaces de activar el VDR, si bien la afinidad del calcitriol (1 α -25-dihidroxivitamina D₃) por el receptor es muy superior (2400 veces superior). Sin embargo, la vida media larga del calcidiol (vida media del calcidiol 3 semanas, vida media del calcitriol 4-6 horas) determina que la relación de concentración sea favorable para el calcidiol (1.000 veces

superior). Es este último aspecto el que puede favorecer la toxicidad por vitamina D secundaria a suplementación excesiva con calcidiol (12, 14).

Sin embargo, la obtención de vitamina D puede estar condicionada por múltiples factores que frecuentemente se asocian a niveles bajos de 25-hidroxivitamina D₃. La principal causa de deficiencia de vitamina D es la insuficiente exposición solar (estilo de vida, hospitalización prolongada), según la revisión de Holick et al. la aplicación de protección solar factor 30 reduce la síntesis de vitamina D en más del 95% (10). Entre las múltiples causas que pueden favorecerla, se encuentran enfermedades de malabsorción intestinal de grasas como la celiaquía, la Enfermedad de Crohn, la insuficiencia pancreática, la fibrosis quística o la colestásis hepática entre otros (1, 3, 10). Así mismo, existe una asociación inversa entre las concentraciones séricas de 25(OH)D y el índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m², existiendo así una relación entre la obesidad y la deficiencia de vitamina D (10).

Por otro lado, las enfermedades renales y hepáticas pueden condicionar la correcta hidroxilación de la vitamina D, resultando en una disminución de las formas activas y en consecuencia en una deficiencia de vitamina D (1, 6). A su vez, la presencia de síndrome nefrótico conduce a la pérdida urinaria de la DBP (10). En concreto, los pacientes con insuficiencia renal, en tratamiento renal sustitutivo (especialmente en hemodiálisis), trasplantados renales con enfermedad hepática o trasplantados hepáticos presentan una prevalencia de deficiencia de vitamina D que puede ascender hasta el 85-99% (6).

La progresión de la enfermedad renal crónica conduce a la disminución de la capacidad de la enzima 1 α -hidroxilasa para la síntesis de calcitriol a medida que se pierden nefronas funcionantes. Dicha pérdida de capacidad favorece el cambio de concentraciones séricas de calcio y fósforo en sentido inverso. La hipocalcemia y la hiperfosforemia estimularían la síntesis de PTH, más aún la hiperfosforemia inhibiría la 1 α -hidroxilasa. Por todo ello, la disminución de la capacidad de la enzima 1 α -hidroxilasa tiene lugar pese al estímulo compensatorio de la PTH. El descenso de la concentración sérica del calcitriol conduce a la disminución de la absorción del calcio intestinal y menor inhibición de la transcripción del gen de PTH, consecuencia del

descenso del calcitriol como de sus receptores en las glándulas paratiroides. Todos estos factores, favorecen la aparición de hiperparatiroidismo secundario (12, 15).

Los procesos granulomatosos, algunos linfomas y el hiperparatiroidismo primario presentan un aumento del metabolismo de 25(OH)D a $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ (10), secundaria a la expresión extrarrenal, por ejemplo de las células epitelioides del granuloma, de la enzima 1α -hidroxilasa dando lugar a la hipercalcemia, hipercalciuria frecuentes en estas enfermedades (16). Pese al aumento de la concentración sérica de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$, estos pacientes pueden presentar riesgo de depleción de vitamina D (10).

Finalmente, existen múltiples fármacos asociados a niveles bajos de vitamina D como antiepilépticos, rifampicina, antirretrovirales como TARGA o corticoides a largo plazo, debido al aumento del catabolismo de 25(OH)D como de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ (1, 10). Así mismo, no se debe olvidar la reducción de la absorción de vitamina D secundaria a la administración conjunta de Orlistat y Colestiramina (1).

1.2.2. Necesidades fisiológicas de la vitamina D

Las necesidades fisiológicas calculadas por Institute of Medicine (IOM) en 2011, fueron determinadas suponiendo una nula exposición solar y una máxima necesidad biológica, por lo que no refleja ni indica la necesidad de ingesta media recomendada (3). En función de la edad, la ingesta recomendada es: en niños <1 año 400UI, población entre 1-70 años incluyendo mujeres embarazadas y lactantes 600UI y en personas >70 años 800UI (1, 3). En la misma línea, la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Endocrina para el tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D refleja que un individuo con exposición solar mínima precisa de 400-6000 UI de vitamina D, para mantener niveles séricos de vitamina D entre 40-60ng/mL (8).

1.3. CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA DE LA VITAMINA D

La presencia de niveles séricos subóptimos de vitamina D conlleva a anomalías en la homeostasis del calcio y fósforo; y metabolismo óseo. En concreto, la deficiencia de vitamina D conduce a la disminución de la eficiencia intestinal de absorción de calcio y fósforo dietético, lo que puede resultar en un aumento de los niveles de PTH. El hiperparatiroidismo secundario mantiene los niveles séricos de calcio en rango a expensas de la movilización del calcio óseo y la hiperfosfaturia (10).

El aumento de la actividad osteoclástica mediada por PTH produce reducción de la densidad mineral ósea, traducido clínicamente en osteopenia y osteoporosis. En la población pediátrica, los niveles inadecuados de calcio y fósforo conducen a deformidades esqueléticas propias del raquitismo, así como a debilidad muscular que dificulta la bipedestación. Sin embargo, el cierre de las placas epifisarias y la reserva de mineral suficiente en el sistema esquelético de la población adulta, previene la formación de dichas deformidades. De este modo, el defecto de mineralización u osteomalacia de la población adulta puede producir dolores óseos y/o musculares, aumentando la frecuencia de inestabilidad y caídas, y en consecuencia el riesgo de fracturas (10).

1.4. VALORES DE REFERENCIA DE LA VITAMINA D SÉRICA

Existe gran controversia a la hora de definir los niveles séricos óptimos de vitamina D, y en consecuencia los puntos de corte indicativos de deficiencia, de inicio de tratamiento y el nivel óptimo a alcanzar (3, 6, 17).

Actualmente la determinación de los valores séricos de vitamina D se realiza mediante la concentración sérica de 25(OH)D que recoge la vitamina D obtenida mediante la ingesta, la exposición solar y conversión de los depósitos hepáticos (1, 3, 4, 6-8, 11).

No existe una técnica estandarizada de medición en sangre, situación que ocasiona discrepancias entre técnicas analíticas en una misma muestra, presentando variabilidad inter-ensayo >20% a niveles séricos bajos e intra-ensayo de hasta el 10% (17).

Reflejo de dicha disparidad son las concentraciones de 25(OH)D indicadas por los siguientes organismos:

Tabla 1. Valores de referencia de vitamina D sérica según organismo

Organismo/Investigador	Suficiencia	Insuficiencia	Deficiencia
Endocrine Society (3, 5)	>30ng/mL	21-29ng/mL	<20ng/mL
SEEN(2)	>30ng/mL	10-20ng/mL	<10ng/mL
Institute of Medicine (3)	>20ng/mL	12-19ng/mL	<12ng/mL
European Food Safety Authority (18)	>20ng/mL	---	---
US Endocrine Society (18)	>75nmol/L	---	---
Boletín INFAC 2012 (1)	>20ng/mL	---	---

1.5. INDICACIÓN DE LA DETERMINACIÓN SÉRICA DE 25(OH)D

La determinación y suplementación de vitamina D se ha generalizado con múltiples objetivos. Las determinaciones séricas solicitadas en Osakidetza se duplicaron entre 2011-2013 (17), siendo una de las pruebas de laboratorio más solicitadas y la tercera en gasto (1.168.495€) durante el periodo de actividad de 2019 (3).

Ante la ausencia de un consenso sobre el nivel umbral de deficiencia de 25(OH)D del umbral por debajo del cual debería iniciarse el tratamiento, del nivel óptimo a alcanzar tras la suplementación y su elevado coste; es importante analizar el uso apropiado de su determinación y seguir las recomendaciones basadas en la evidencia científica al realizar la solicitud.

Actualmente no está indicada la determinación sérica de calcifediol en la población general, siendo restringida a subgrupos de población específica entre los que se encuentran pacientes con enfermedades que alteran el metabolismo de la vitamina D (1, 3, 10, 17) como: enfermedad renal crónica; osteoporosis osteopenia u osteomalacia; enfermedad hepática crónica, síndromes de malabsorción intestinal (enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, cirugía bariátrica), hipocalcemia, hipercalcemia o hiperfosfatemia; hipo o hiperparatiroidismo, fracturas no traumáticas y caídas de repetición, trastornos granulomatosos, linfomas o fármacos que interfieren en la absorción o el metabolismo de la vitamina D (1, 3, 17). Es sólo bajo estas condiciones cuando es adecuado realizar determinaciones cada 4 meses hasta ajustar la dosis. Sin embargo, no está indicada la determinación de calcifediol previa a la suplementación en la población con factores de riesgo de deficiencia de vitamina D como: piel morena, IMC>30, hospitalizaciones reiteradas o prolongadas, ancianos polimedcados o institucionalizados. Las recomendaciones actuales de indicación de determinación sérica se recogen con más detalle en el **Anexo 1** (1, 3, 10, 17, 19).

1.6. TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D.

El tratamiento del déficit de vitamina D incluye inicialmente la recomendación de una adecuada exposición solar y la ingesta de alimentos de alto contenido en vitamina D. Generalmente, la mayoría de las personas pueden alcanzar concentraciones séricas de vitamina D suficientes mediante la exposición solar (3, 10). Si estas medidas no fueran suficientes, la suplementación de vitamina D como colecalciferol (D₃) y calciferol (D₂)

son útiles para tratar y prevenir el déficit de vitamina D o más frecuentemente como tratamiento adyuvante en la osteoporosis (3). Su presentación farmacológica puede ser aislada (en dosis diarias, semanales, mensuales o de carga/choque) o en combinación con calcio (en dosis diarias de 400 a 1.000 UI) (3, 6)(**Anexo 2**).

La dosis de suplementación requerida para tratar la deficiencia depende, en parte, de la concentración sérica basal de 25(OH)D así como de la capacidad individual de absorción de vitamina D, la capacidad de conversión de vitamina D a 25(OH)D en el hígado o de 25(OH)D en 1 α ,25(OH) $_2$ D a nivel renal y de factores genéticos desconocidos. Los mayores incrementos se consiguen en los individuos con menores niveles basales de calcifediol (3, 7).

1.6.1. Indicación de suplementación

La suplementación de vitamina D está justificada en la población general con alto riesgo de déficit de vitamina D o en la población con enfermedades crónicas o situaciones que afectan al metabolismo de la vitamina D y en la población de edad avanzada institucionalizada. Sin embargo, la suplementación no está recomendada en la población general sin factores de riesgo de deficiencia, tampoco para la prevención primaria de fracturas en pacientes no institucionalizados (3).

1.6.2. Pauta de corrección

Pese a la ausencia de un consenso en la pauta de corrección de los niveles de vitamina D, los estudios indican que la forma más fisiológica de suplementación es diaria con dosis bajas (3, 6, 20), por lo que las dosis semanales o mensuales deberían considerarse una alternativa para pacientes con mala adherencia terapéutica (3). Lo mismo ocurre con la dosificación en bolo ampliamente utilizado, que actualmente queda reservada para el tratamiento en situaciones críticas por su alto riesgo de desarrollar efectos adversos como caídas y fracturas (6).

A continuación se recogen las diferentes recomendaciones de dosificación según diferentes entidades:

Recomendaciones de suplementación del Boletín de INFAC del 2012 (1)

- Si los niveles de 25(OH)D son <20 ng/ml, el tratamiento sería suficiente con 50.000 UI/semana durante 6-8 semanas y completarlo con dosis de mantenimiento de 800 UI/día.
- En mujeres embarazadas no se ha establecido la seguridad de la pauta anterior, recomendando dosis diarias más bajas de 600-800 UI/día.
- En pacientes con alto riesgo de caídas y fracturas y en pacientes institucionalizados la suplementación de la dieta con dosis de 800UI de vitamina D y 1.200mg de calcio al día es razonable.
- En los niños en los que no se pueda asegurar la obtención de 400 UI de vitamina D al día a través de la ingesta y la exposición solar, se debe valorar la administración de suplementos de 400 UI/día.
- Si el paciente presenta enfermedades asociadas a malabsorción, la dosis y la duración del tratamiento varían en función de la capacidad de absorción, pudiendo ser necesarias dosis superiores de hasta 10.000 a 50.000 UI/día. Si estas dosis no fueran suficientes, podrían ser necesarios metabolitos hidroxilados de vitamina D de absorción más rápida, y la exposición al sol o a lámparas solares.

Recomendaciones según Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Endocrina para la suplementación con vitamina D (10)

- La población con riesgo de deficiencia de vitamina D >19 años requiere entre 600-800UI/día de vitamina D, recomendándose suplementación con al menos 1.500-2.000UI/día para mantener concentraciones séricas de calcifediol superiores a 30ng/mL, siendo 4.000UI/día el límite máximo tolerable. Sin embargo, si este mismo grupo de edad presenta deficiencia de vitamina D establecida, se recomienda iniciar tratamiento con 6.000UI/día o 50.000 UI/semana de vitamina D₂ o D₃ al menos durante 8 semanas para alcanzar niveles séricos de calcifediol por encima de 30ng/mL. Posteriormente, se establecerá una terapia de mantenimiento de 1.500-2.000UI/día.
- En la población pediátrica con riesgo de deficiencia de vitamina D entre 1-18 años, presenta necesidades fisiológicas de 600UI/día de vitamina D

recomendándose suplementación con al menos 1.000UI para alcanzar concentraciones séricas de calcifediol superiores a 30ng/mL. El límite máximo tolerable varía en función de la edad: 2.500 UI/día para niños de 1-3 años, 3.000 UI/día para niños entre 4-8 años y 4.000UI/día para mayores de 8 años.

- Las indicaciones para poblaciones especiales (población pediátrica <1 año, embarazo o lactancia, población de riesgo secundario a patología o fármaco que altera el metabolismo de la vitamina D) se recogen en el **Anexo 3**.

Como se puede observar en las recomendaciones previamente descritas, no existe un acuerdo de la dosificación a pautar para alcanzar niveles óptimos de vitamina D, sobrepasando en muchas ocasiones las ingestas dietéticas recomendadas (3, 6). Una dosis frecuentemente disponible y segura de 25 µg de vitamina D3 (1.000 UI/día) eleva en promedio los niveles séricos de 25(OH)D en 15–25 nmol/L durante semanas/meses; pero no existe una respuesta lineal a dichos niveles (6). No se han encontrado beneficios del uso de vitamina D a dosis altas (500.000UI/año, 60.000UI/mes, 4.000-10.000UI/día), y sí aumento de fracturas y/o caídas (3, 6).

Finalmente, según el Boletín de INFAC del 2012 la evidencia científica no es concluyente para recomendar la suplementación de vitamina D como medida de prevención de las enfermedades del corazón, el cáncer, la diabetes o la depresión (1). Así mismo, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) refleja que la implicación de la suplementación de la vitamina D en la autoinmunidad no parece la esperada y se desconocen los niveles óptimos que pudieran regular de manera favorable la inmunidad (2).

1.7. SEGURIDAD DE LOS SUPLEMENTOS DE VITAMINA D

La exposición prolongada de la piel a la luz solar y la suplementación con vitamina D a las dosis de 400-800 UI/día no causan efectos tóxicos, aunque sus efectos adversos a largo plazo sean aún desconocidos (3).

No existe consenso internacional sobre la dosis máxima de suplementación de vitamina D. En el año 2010 el IOM definió el nivel de ingesta superior tolerable en 4.000 UI/día para adultos sanos y niños de 9 a 18 años, así como para mujeres embarazadas y en período de lactancia. Para bebés y niños de hasta nueve años estableció el límite entre 1.000-3.000 UI/día, ajustando según el tramo de edad (1, 3,

6). La Autoridad Europea de La Alimentación y Seguridad establece los mismos niveles de tolerabilidad, sin embargo la Endocrine Society define como niveles máximos de suplementación 10.000UI/día (6). Así mismo, IOM determinó un nivel sérico de 50ng/mL de 25(OH)D como límite superior tolerable, sin embargo el resto de los organismos e investigadores prefieren establecer el rango óptimo entre 30-60ng/mL (3, 21).

La accesibilidad a la suplementación de vitamina D y la toma incontrolada del mismo, pueden conducir a hipervitaminosis D exógena, presentando concentraciones séricas de 25(OH)D >375nmol/L o 150ng/mL y/o 1 α ,25-(OH)₂D libre elevados, que se traducen en hipercalciuria y finalmente en hipercalcemia (6). El riesgo de toxicidad aumenta, si los niveles séricos elevados se acompañan de gran ingesta de calcio. Sin embargo existen causas endógenas de hipervitaminosis D, como el aumento de producción de 1 α ,25(OH)₂D secundaria a granulomatosis o linfomas. Así mismo, cabe destacar la larga vida media del calcidiol (3 semanas), en comparación con el colecalciferol (24 horas) o el calcitriol (4-6 horas), favorece su acumulación en los tejidos, pudiendo durar hasta 18 meses en casos de ingesta excesiva de vitamina D y llegando a causar toxicidad crónica como nefrocalcinosis (6,14).

Los síntomas de intoxicación aguda son secundarios a la hipercalcemia e incluyen confusión, polidipsia, poliuria, vómitos, anorexia y debilidad muscular. La intoxicación crónica puede traducirse clínicamente como nefrocalcinosis, desmineralización ósea y dolor (1, 3).

En concreto en 2019, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa debido a la notificación de casos graves de sobredosificación de medicamentos con vitamina D como único principio activo. Las notificaciones recibidas de hipercalcemia eran secundarias a sobredosificaciones de preparados con colecalciferol en población pediátrica y calcifediol en adultos; por errores en la prescripción, dispensación o en la administración del fármaco. Los casos notificados de hipercalcemia en pediatría se presentaron especialmente en recién nacidos y lactantes, por la administración de dosis diarias muy superiores a las recomendadas como prevención de déficit de vitamina D (22).

Para la población pediátrica, la suplementación de vitamina D indicada es el colecalciferol como monofármaco, el cual es comercializado como gotas orales para administración diaria Deltius y Thorens 10.000UI/ml o ampollas bebibles de administración cada 6-8 semanas según edad. Videsil de 25.000 UL en solución oral queda reservado para casos en los que no se pueda la administración diaria. Las soluciones orales de Deltius y Thorens en frascos unidosis de 2,5ml, que contienen 25.000 UI, no están indicadas en niños por su alta concentración (22).

Por lo contrario, los casos de hipercalcemia en adultos fueron secundarios a la administración del calcifediol, en todas las ocasiones por administración con mayor frecuencia de dosificación que la recomendada en farmacoterapia. La disponibilidad de diferentes presentaciones de calcifediol, con pautas de administración diferentes (diaria, semanal, mensual o única), puede contribuir la aparición de errores y sobredosificaciones. Los más frecuentes han sido por la utilización diaria de presentaciones mensuales (22) (**Anexo 2**).

En los últimos años, es frecuente que los pacientes, especialmente adultos mayores, consuman suplementos vitamínicos, por lo que antes de prescribir vitamina D a un paciente, es importante preguntar sobre los suplementos dietéticos que pueda estar ingiriendo (3).

1.8. VITAMINA D E INFECCIÓN POR COVID-19

Más allá de su función en el metabolismo óseo y mineral fosfocálcico, la participación de la vitamina D en el sistema inmune podría reflejar su capacidad de reducir el riesgo de infecciones a través del sistema inmune innato celular, inhibiendo la tormenta de citoquinas, reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias, y modulando el sistema inmune adaptativo (7, 8, 11, 23). Este hecho ha generado un auge en las determinaciones séricas y suplementaciones de vitamina D, y a su vez la realización de múltiples revisiones bibliográficas y algunos ensayos clínicos, con el objetivo de determinar si la suplementación de vitamina D podría contribuir una mejoría del riesgo de infección, pronóstico y mortalidad en la infección por SARS-Cov2 como tratamiento adyuvante.

1.8.1. Efectos de la vitamina D sobre el sistema inmune innato

1.8.1.1. Macrófagos y Monocitos

Debido a la expresión generalizada de VDR y la enzima CYP27B1 en la mayoría de las células inmunes, incluyendo células dendríticas, macrófagos, células Natural Killer y linfocitos B, la vitamina D tiene efectos extensos sobre el sistema inmune (4, 7-9, 24). La vitamina D activa la diferenciación de monocitos en macrófagos (7). El más común es el LL-37, un péptido antimicrobiano que reside en monocitos, linfocitos B, células Natural Killer, células epiteliales y células $T\gamma\delta$ y que también es liberada por las células epiteliales respiratorias formando una primera línea de defensa contra varios patógenos invasores. La vitamina D en combinación con VDR/RXR, se une a la región promotora de la catelicidina y mejora la producción de hCAP-18, el cuál compone un mecanismo inmunológico innato ante virus respiratorios (4, 7- 9, 11, 13, 25). Así mismo, la vitamina D y el complejo VDR mejoran la producción de beta-defensinas (24) que podrían activar la quimiotaxis y que han demostrado prevenir la infección por Virus Respiratorio Sincitial (7, 13).

A su vez, desencadena la autofagia, mecanismo de prevención conocido de procesos inmunopatológicos severos generalmente asociados a infecciones víricas (4, 7).

1.1.1.1. Células presentadoras de antígenos (APC) y células Natural Killer

La vitamina D condiciona la función de la células dendríticas como presentadoras de antígenos, mediante la inhibición de su diferenciación, maduración y disminuyendo la expresión de moléculas específicas como complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) tipo II, CD1a, moléculas coestimuladoras como CD40, CD80 y CD86; y quimiotácticas como CCL4 y CCL19. La activación de los linfocitos T por las células dendríticas también se ve afectada por la reducción de las moléculas coestimuladoras y MHC tipo II, presentando un fenotipo tolerogénico (7-9, 13). Estudios experimentales sugieren que la diferenciación y función de las células Natural Killer puede ser modulada por 25(OH)D. Sin embargo, dicha influencia es aún inconsistente con los datos disponibles (8).

Así mismo, la vitamina D modula la expresión de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) incluyendo TLR2 y TLR4 en los monocitos (4, 7). Esta reducción de

expresión y en consecuencia la reducción de patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP) es requerida para disminuir la excesiva inflamación secundaria a la respuesta inmune innata (7).

1.8.2. Efectos de la vitamina D sobre el sistema inmune adaptativo

La vitamina D puede regular la respuesta del sistema inmune adaptativo debido a la elevada concentración de VDR expresada en linfocitos T y B. Los VDR, presentes en ambos tipos de linfocitos, son parte de la familia de receptores hormonales nucleares (NHR), que regulan gran variedad de vías metabólicas entre las cuales se encuentra la respuesta del sistema inmune (9, 11, 23, 24).

Atendiendo los resultados de un estudio, los linfocitos no siempre expresan los VDR; por ejemplo los monocitos en sangre periférica sí que expresan dichos receptores, pero los linfocitos T en reposo no. Es por ello que cuando los linfocitos T en reposo son estimulados con fitohemaglutinina, se activan y expresan los VDR. Además, los linfocitos T activados son conocidos por expresar CYP27B1 que media en la conversión local de 25(OH)D en 1,25(OH)₂D, que a su vez estimula la activación del receptor (8).

En esa misma línea, la vitamina D mostró efectos sobre el destino de los linfocitos T y B, independientemente de las APC, alterando directamente la proliferación y el perfil de las citoquinas de los linfocitos T: inhibiendo IFN- γ ; citoquinas, TNF- α , IL-2; IL-17 e IL-21 o la regulación ascendente de la secreción de IL-4, IL-5 e IL-10 (4, 7, 9, 11, 13, 23-26).

Por otro lado, el tratamiento con vitamina D induce la disminución de la producción de IL-12 e IL-23 por las células dendríticas, dicha inhibición induce un cambio en el eje fenotípico de Th1 a Th2. A su vez, se observa una mayor producción de IL-10 que conduce al desarrollo de linfocitos T reguladores, sugiriendo beneficios en la atenuación del desarrollo de la inmunopatogenia secundaria a algunas infecciones víricas por desarrollar un perfil más tolerogénico (7, 11, 13, 23, 24, 26).

La hipovitaminosis D es asociada con el incremento del ratio CD4/CD8, que puede conducir a la reducción de la habilidad del sistema inmune en producir linfocitos T activos (T CD8⁺), que atacan predominantemente a los linfocitos B infectados (13).

En cuanto a los linfocitos B, estos solo expresan VDR en su forma activa (7). Inicialmente, se encontró que la $1\alpha,25(\text{OH})\text{D}$ inhibía la síntesis de inmunoglobulinas y que en consecuencia era dañino para el sistema inmune. Sin embargo, una variedad de estudios demostraron que la modulación ejercida sobre la función de los linfocitos T también regulaba la actividad de los linfocitos B. En estados de hiperactividad inmune, la vitamina D parece disminuir la respuesta mediada por inmunoglobulinas mediante diferentes mecanismos: inhibe la formación de células plasmáticas e induce la apoptosis de ambas células activadas, de los linfocitos B como de las células plasmáticas; inhibe la activación de linfocitos B secundaria a citoquinas mediante su acción sobre los linfocitos T reguladores, promueve la producción de citoquinas anti-inflamatorias de origen B (IL-10-CCR10) y suprime la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas y el cambio en linfocitos memoria B (8, 9).

1.8.3. Evidencia actual del rol de la vitamina D sobre la infección por COVID-19

La entrada del virus SARS-CoV-2 en el organismo es a través de la unión al receptor del enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2), localizada en el epitelio pulmonar y otros órganos a través de su proteína espiga. Una vez interiorizado en la célula, la cadena de RNA viral se replica ininterrumpidamente mediante el sistema polimerasa del huésped. Así mismo, invade otras células de huésped causando múltiples cambios patológicos severos, incluyendo la muerte celular. Entre los mecanismos empleados por el SARS-CoV-2 para la evasión del sistema inmune del huésped se encuentra la excesiva estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Al parecer, el virus es capaz de modular la función de dicho sistema, no solo iniciando una excesiva formación de angiotensina-II como sustrato de la tormenta de citoquinas (como IL-1B e IL-18 liberados por macrófagos y Th1) si no también mediante la regulación del sistema inmune del huésped que permite la propagación del virus. Es decir, si el huésped no es capaz de eliminar el virus en los estadios iniciales, este atacará los tejidos con gran expresión de ACE-2 (como el pulmón o los riñones). En algunos casos de COVID-19, la manifestación de la respuesta disfuncional del sistema inmune incluye la tormenta de citoquinas que incrementa la secreción de citoquinas proinflamatorias a la circulación que conduce al síndrome de distress respiratorio agudo y finalmente a la muerte (4, 5, 7, 9).

Tal y cómo se ha mencionado al inicio de este apartado, existen múltiples mecanismos involucrados en la relación entre la vitamina D y el riesgo de infección de SARS-CoV-2. La vitamina D parece modular el sistema inmune celular y favorecer la disminución de las concentraciones plasmáticas de citoquinas proinflamatorias como TNF e IFN producidas por la tormenta de citoquinas propias del sistema inmune innato ante la infección viral, a su vez parece aumentar las concentraciones de marcadores anti-inflamatorios (4, 11, 23-25).

Así mismo, se han registrado elevadas concentraciones de factor transformación de crecimiento beta (TGF- β) en la fase aguda del COVID-19, donde la señalización de dicho factor está estrechamente relacionada con el SARS-CoV-2 y a su vez suprimida por VDR por la vía genómica competitiva con el Smad3, que ocupa genes proinflamatorios consiguiendo así un estado fisiológico estable (11, 13).

Además de las funciones señaladas hasta ahora, se ha descrito que la vitamina D se opone y/o modula la señalización del RAAS, que si bien regula la hemodinámica de órganos superiores también actúa como complejo proinflamatorio. Es por ello que, la mayoría de los mamíferos expresan en sus células receptores para VDR como para RAAS, componiendo el mantenimiento del delicado sistema de defensa celular como mediadores de procesos pro/anti-inflamatorios (4, 5, 24).

Varios estudios han demostrado que los metabolitos de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimulan la producción de surfactante de los pneumocitos tipo II, pudiendo reducir la tensión de superficie causada por la depleción de surfactante en pacientes con COVID-19 (9).

Debido a los potenciales roles que presenta la vitamina D como inmunomodulador recogidos en la literatura, y el auge de su suplementación experimental como potencial tratamiento adyuvante en la pandemia por COVID-19, es conveniente realizar una pequeña búsqueda bibliográfica que resuma la evidencia disponible sobre la eficacia de este fármaco no inocuo.

2. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la eficacia de la modulación del sistema inmune por la vitamina D y su eficacia en el tratamiento del COVID-19 mediante la elaboración de una revisión bibliográfica.

3. METODOLOGÍA

3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Con el objetivo de obtener artículos de mayor calidad y evidencia científica que permitan responder al objetivo del estudio, se consulta la base de datos PUBMED como fuente principal de la revisión bibliográfica.

Atendiendo al objetivo de la revisión, tras la búsqueda de los descriptores en la base de datos y su traducción al inglés, se emplearon las siguientes palabras clave para la búsqueda: “Vitamin D”, “Cholecalciferol”, “Ergocalciferol”, “Covid-19” y “SARS-CoV-2”.

A continuación, junto a los descriptores obtenidos en la base de datos y uso de operadores booleanos “AND” y “OR”, se formuló una ecuación principal. Con el objetivo de lograr artículos dirigidos a evaluar la capacidad inmunomoduladora de la vitamina D, y la evidencia sobre la eficacia de su suplementación en el tratamiento del COVID-19 se formuló la siguiente ecuación: “Vitamin D” “OR” “Cholecalciferol” “OR” “Ergocalciferol” “AND” “Covid-19” “OR” “SARS-CoV-2”. Finalmente, la búsqueda fue limitada mediante la aplicación de los siguientes filtros: “Abstract”, “Clinical trial”, “Metanálisis”, “Ensayos clínicos randomizados”, “Review” y “Systematic review” de los “últimos 3 años” en “inglés” o “español”.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

3.2.1. Idioma de publicación de los artículos

Los artículos incluidos en la revisión bibliográfica fueron publicados en inglés o español.

3.2.2. Características de los sujetos

Población mayor de 15 años COVID-19 positivo, independientemente de su sexo o la existencia o no de patología previa de base, al que se le haya realizado alguna determinación sérica de calcifediol o que haya recibido suplementación con vitamina D.

3.2.3. Fecha de publicación

Con el objetivo de elaborar una revisión que recoja la influencia de la pandemia, la búsqueda de los artículos se limitó a los últimos 2 años (2020-2021).

3.2.4. Tipos de artículos publicados

Los artículos obtenidos de la base de datos e incluidos en la revisión son ensayos clínicos, meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios de cohorte retrospectivos.

3.2.5. Geografía

A fin de lograr la máxima información de calidad publicada se han incluido estudios realizados en diferentes países sin establecer limitaciones.

3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Todo artículo que no cumpliera los criterios de inclusión ha sido excluido.

3.4. PROCESO DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Los resultados del seguimiento de dichos ítems se pueden observar en el flujo-diagrama (**Anexo 4**).

Atendiendo a las ecuaciones y filtros previamente mencionados se identificaron 780 títulos de artículos compatibles en la base de datos. Tras la revisión por títulos de dichos artículos, aquellos que no respondían al objetivo del estudio, los que estaban repetidos y los que no cumplían los criterios de inclusión fueron descartados, limitando la búsqueda a 124 artículos. Durante el proceso de selección mediante la lectura del resumen, 41 artículos no cumplían los criterios de inclusión o el objetivo del estudio, siendo descartados. En este punto, la búsqueda quedó limitada a 83 artículos. Entre los cuales se encuentran 52 revisiones bibliográficas, 20 meta-análisis, 10 ensayos clínicos y 1 estudio de cohorte retrospectivo.

Durante el proceso de lectura por resumen de las 52 revisiones bibliográficas (**Anexo 5**) se observó que los resultados obtenidos en el 96% de los estudios se basaban en conocimientos fisiológicos o teóricos, adquiriendo un nivel de evidencia 5 de OCEBM. El 65% de las revisiones llamaban a la necesidad de estudios de evidencia clínica superior para esclarecer la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y

el pronóstico (severidad y mortalidad) de la infección por COVID-19, así como la eficacia de su suplementación.

Tras valorar la reclamación generalizada de estudios de mayor calidad presente en la mayoría de las revisiones bibliográficas y el carácter fisiológico o teórico de sus resultados, se valoró realizar la lectura completa de los artículos de mayor relevancia científica. Con el objetivo de responder la aplicación clínica de los potenciales roles de la vitamina D, se realizó la lectura completa de los ensayos clínicos, meta-análisis, y el estudio de cohorte retrospectivo, alcanzando un total de 31 artículos. Durante esta fase final, se descartaron 2 artículos por alejarse del tema a estudio, obteniendo 29 artículos para la elaboración de la revisión bibliográfica.

3.4.1. Evaluación de la calidad de los estudios

Cabe destacar que si bien los meta-análisis, revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos incluidos en la búsqueda pertenecen a los diseños de estudios considerados de gran evidencia científica, la lectura individual y completa de los mismos refleja grandes diferencias en el tipo de estudios incluidos en el diseño, condicionando así la calidad de la evidencia final obtenida en sus resultados.

Es por ello que junto a la elaboración de los resultados obtenidos en la búsqueda, surgió la necesidad de clasificar los estudios incluidos en función de su evidencia científica. Atendiendo a los objetivos principales que recogen los diseños de la búsqueda bibliográfica (riesgo de infección, severidad, mortalidad, pronósticos, efectividad de suplementación...) se consideró establecer la clasificación de la evidencia científica siguiendo los criterios del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) por considerar cuatro grandes grupos temáticos, como la terapia, prevención, etiología y daño, pronóstico e historia natural; diagnóstico y estudios económicos. Descartando en esta ocasión la clasificación de NICE y GRADE, por estar dirigidas de manera especial al diagnóstico y tratamiento, y a la elaboración de una guía de práctica clínica respectivamente (27, 28).

En función del objetivo del estudio, el tipo diseño y los estudios incluidos se establece una puntuación del 1 al 5, descrita en la **Tabla 2**:

Tabla 2. Nivel de evidencia Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) (27)

Nivel de evidencia	Criterios de clasificación
1 a	Ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohorte o estudios con resultados comparables, en la misma dirección y validados en diferentes poblaciones
b	Ensayos clínicos individuales con intervalo de confianza estrecho
2 a	Revisiones sistemáticas que incluyen estudios de cohortes con homogeneidad o superiores
b	Estudio de cohorte retrospectivo de pronóstico o seguimiento de controles no tratados en un ensayo clínico, o guía de práctica clínica no validada
3a	Revisiones sistemáticas de estudios de casos y controles con homogeneidad o superiores
4a	Series de casos y estudios cohortes de pronóstico de poca calidad
5a	Revisiones bibliográficas basadas en fisiología o investigación teórica

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el fin de responder la existencia o no de efectividad de la suplementación de la vitamina D como tratamiento adyuvante en la infección por COVID-19 medida en función de la tasa de severidad (ingreso en UCI y/o requerimiento de ventilación mecánica), tasa de mortalidad y pronóstico, se han analizado los resultados de los artículos seleccionados en la búsqueda bibliográfica por nivel de evidencia OCEBM.

4.1. ENSAYOS CLÍNICOS

En contraposición a la diversidad de los resultados obtenidos en las revisiones bibliográficas, 8 de los 9 ensayos clínicos incluidos concluyen que la suplementación con vitamina D ha demostrado reducir significativamente la severidad, el riesgo de mortalidad y/o la supervivencia en 3 meses (29-36) (Nivel de evidencia OCEBM 1b, grado de recomendación A). Sin embargo, el pequeño tamaño muestral, las diferencias al grupo poblacional a los que se dirigen (sujetos COVID-19 positivo de curso clínico leve-moderado vs sujetos afectados por COVID-19 que precisan ingreso hospitalario y/o UCI), la diversidad de objetivos principales a responder (evaluar el efecto del calcifediol en la severidad, mortalidad, mejoría de sintomatología o pronóstico en 30 días por COVID-19 vs analizar la relación entre la deficiencia de vitamina D y la

severidad/mortalidad por COVID-19) y en especial la heterogeneidad de los diseños de los ensayos clínicos (dosificación y duración de la suplementación; la existencia de suplementación previa al ensayo o no), limitan la interpretación de los resultados para la obtención de una conclusión común y científicamente válida (Ver **Anexo 6** para las características del diseño y resultados de los ensayos clínicos).

Los estudios realizados por Sulli A. et al. (31) y AlSafar H. et al. (32) confirman la asociación de la deficiencia de vitamina D (niveles séricos de 25(OH)D <12ng/mL) con un mayor deterioro de la función pulmonar, mayor riesgo de infección severa, mayor duración de enfermedad y mayor riesgo de mortalidad (H. AlSafar et al. (32), niveles séricos de 25(OH)D de <12 ng / ml en el modelo 1 (OR = 1,79 (IC del 95%, 1,21, 2,64); p = 0,003) y el modelo 2 (OR = 1,76 (IC del 95%, 1,19, 2,61); p = 0,005)). El trabajo de AlSafar H. et al. (32) concluía que la edad era el único factor de riesgo independiente, mientras que las comorbilidades y el hábito tabáquico no contribuían a los resultados, así mismo, el sexo tampoco era un factor de riesgo importante en relación a la severidad o la mortalidad (modelo 1 (OR = 1,08 (IC del 95%, 1,07, 1,10); p <0,001) y 2 (OR = 1,07 (IC del 95%, 1,06, 1,09); p <0,001)). Más aún la observación de Sulli A. et al. (31) considera que la determinación de niveles bajos de vitamina D en pacientes jóvenes con menor comorbilidad demuestra que la vitamina D es un factor de riesgo crucial a cualquier edad.

En relación al efecto de la suplementación de vitamina D, el ensayo clínico conducido por Castillo M. et al.(29) ha demostrado añadir dosis elevadas de calcifediol (0,532mg/día vía oral) al tratamiento estándar del COVID-19 (Hidroxiclороquina 400mg/12h en el primer día,y 200mg/12h en los siguientes 5 días; Azitromicina 500mg/día durante 5 días), reduce significativamente la necesidad de cuidados intensivos en pacientes hospitalizados por COVID-19 (OR para los pacientes en la UCI con tratamiento de calcifediol contra los no tratados es de 0,02 (95% CI 0,002-0,17)). En esta misma línea, en el estudio realizado por Alcalá-Díaz J. et al. (34) el grupo intervención presentó una reducción significativa de la mortalidad intrahospitalaria en los primeros 30 días (OR de mortalidad para el grupo con suplementación de calcifediol 0,22 (IC 95%: 0,08-0,61)), en el modelo de regresión logística variable, ajustado a factores de confusión, existían grandes diferencias de mortalidad entre ambos grupos (OR= 0,16, CI 95% 0,03-0,80), sin embargo la

dosificación administrada era diferente 0,266mg/cápsula, 2 cápsulas al ingreso y posteriormente una cápsula los días 3,7,14,21 y 28.

El estudio de Ling S. et al. (30) concluye que el tratamiento de refuerzo de colecalciferol (aproximadamente >280.000 UI durante un periodo de hasta 7 semanas), parece estar asociado con un riesgo reducido de mortalidad en pacientes agudos hospitalizados con COVID-19, independientemente de los niveles séricos iniciales de 25(OH)D (1° cohorte de 444 pacientes OR adj 0,13; IC del 95% (0,05-0,35), $p < 0,001$); 2° cohorte de 541 pacientes OR adj 0,38; IC del 95% (0,17-0,84); $p = 0,018$)).

El ensayo clínico de Annweiler C. et al. (33) dirigido a valorar los efectos de la suplementación de vitamina D₃ sobre la tasa de supervivencia en 3 meses en la población geriátrica, asocia positivamente la suplementación a una supervivencia mayor (Hazard ratio ajustado para la mortalidad en 3 meses HR= 0.23 (CI 95% (0,09-0,058), $p = 0,002$) en el grupo intervención en comparación con el grupo control) (33). Sin embargo, el régimen de suplementación era variable; podría establecerse tanto un bolus de vitamina D (por ejemplo 50.000 UI/mensual; o 80.000 UI o 100.000 UI o 200.000 UI cada 2-3 meses) o una suplementación diaria de 800 UI. Este último hecho dificulta la identificación de la dosificación, vía de administración y/o pauta que presenta la eficacia real.

En relación al potencial efecto de la vitamina D en la reducción de marcadores inflamatorios, el estudio de Lakkireddy M. et al. (35) observó que la suplementación de vitamina D entre 80-100ng/mL redujo significativamente los marcadores inflamatorios asociados a COVID-19 ($p < 0,01$) (35). En ausencia de efectos adversos de la suplementación, el estudio concluye la posibilidad de añadir con seguridad la administración pulsátil a los protocolos de tratamiento de COVID-19.

Al evaluar la dosificación de suplementación adecuada, 5.000 UI vs 1.000 UI diarios durante 2 semanas en la recuperación de los pacientes con niveles subóptimos de vitamina D (<75nmol/L) y sintomatología leve-moderada, el ensayo realizado por Sabico S. et al. (36) observó que la suplementación diaria de 5.000UI vía oral de vitamina D₃ durante 2 semanas reduce el tiempo de recuperación de la tos y pérdida de la ageusia (36). La suplementación diaria durante dos semanas con vitamina D₃ incrementó significativamente sus niveles séricos sólo en el grupo con dosis diarias de

5.000UI (ajustado $p=0,003$) (36). El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier reveló que el grupo de 5.000 UI tuvo un tiempo significativamente más corto de recuperación (días) en comparación con el grupo de 1.000 UI en relación a la resolución de la tos, incluso después de ajustar los datos por edad, sexo, IMC basal y dímero D ($6,2 \pm 0,8$ frente a $9,1 \pm 0,8$; $p = 0,039$) y ageusia ($11,4 \pm 1,0$ frente a $16,9 \pm 1,7$; $p = 0,035$) (36). Luego, recomienda añadir la vitamina D como terapia adyuvante a pacientes COVID-19 positivos con niveles subóptimos, incluso para un corto periodo de tiempo.

En contraposición a los resultados de todos los ensayos clínicos previamente mencionados, el estudio realizado por Murai I. et al. (37) que englobaba 240 pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado-severo asignados aleatoriamente en dos grupos en el que el grupo intervención recibía una dosis oral diaria de 200.000 UI de vitamina D₃, no redujo significativamente la estancia hospitalaria en comparación con el grupo placebo (long-rank $p=0,59$; Hazard Ratio no ajustado para el alta hospitalaria de 1,07 (IC95% 0,82-1,39), $p=0,62$) (37). Los resultados tampoco presentaron diferencia entre ambos grupos para la mortalidad hospitalaria, ingreso en UCI o la necesidad de ventilación mecánica (**Anexo 6**) (37). Luego, el estudio no apoya dosis elevadas de vitamina D como tratamiento en COVID-19 moderado-severo.

4.2. META-ANÁLISIS

La evidencia de la existencia de una asociación entre los niveles séricos bajos de vitamina D basales y el riesgo de infección, grado de severidad (medido por tasa de ingreso en UCI y/o requerimiento de ventilación mecánica) y mortalidad por COVID-19, así como la eficacia de la suplementación con vitamina D en la mejoría de curso clínico no es concluyente.

Si bien los resultados obtenidos en 8 de los meta-análisis indican la existencia de una relación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de 25(OH)D y el SARS-CoV-2 en relación al riesgo de infección, severidad y mortalidad (38-44), la heterogeneidad de la metodología de los estudios incluidos obliga una interpretación cautelosa de los resultados de los mismos (Nivel de evidencia OCEBM 1a (42,43,44), 2a (38,39,40), 3a (41)). No obstante, la evidencia fue insuficiente o inconsistente para la tasa de ingreso en UCI, el grado de inflamación, la tasa de hospitalización y el número de eventos pulmonares como se refleja en el estudio de Kazemi A. et al.

(Nivel de evidencia OCEBM 3a) (11). La mayoría de dichos meta-análisis recomiendan la inclusión de la vitamina D como suplementación en los protocolos de prevención y tratamiento (38-44). Sin embargo no todos determinan el mismo grupo poblacional al que va dirigido; el estudio realizado por Akbar M. et al.(43), recomienda la suplementación a pacientes con deficiencia de vitamina D pero el estudio Szarpak L. et al. (41) dirige dicha recomendación a la población de riesgo que además presenta deficiencia de vitamina D. Así mismo, a pesar de que el programa de vacunación esté en curso, el estudio realizado por Borsche L. et al. (44) recomienda elevar los niveles séricos de vitamina D $>50\text{ng/mL}$ para prevenir o atenuar brotes por nuevas cepas.

El 50% de los meta-análisis (11 de 22 estudios) identifica un potencial rol teórico de la vitamina D en la reducción del riesgo de infección, mejoría del curso clínico y severidad de los pacientes con COVID-19 (45-47) (Nivel de evidencia OCEBM 1a (45,47), 3a (46)); pero la mayoría argumentaban la necesidad de ensayos clínicos randomizados y estudios de cohorte a gran escala que pudieran examinar dicha hipótesis y aportar evidencia suficiente (45-49). Si bien los meta-análisis de Wang Z. et al. (49) y Pal R. et al. (50) concluyen en la existencia de la asociación entre la deficiencia de la vitamina D/suplementación de la vitamina D y el aumento/la reducción de la tasa de ingreso en UCI y/o la tasa de mortalidad en pacientes con infección moderada-severa que precisa hospitalización (OR de reducción de riesgo de UCI/mortalidad para el grupo intervención en el estudio R. Pal et al. de 0,41; IC 95% 0,20-0,81; $p=0,01$, $I^2=66\%$, Nivel de evidencia OCEBM 1a) (OR para la asociación de la deficiencia de vitamina D sobre la mortalidad en el estudio Z. Wang et al de 2,47; IC 95%: 1,50-4,05; Hazard Ratio: 4,11; IC 95%: 2,40-7,04, Nivel de evidencia OCEBM 1a). Sin embargo, los resultados de Ali N. et al. (48) y Ghasemian R. et al. (49) reflejan la falta de evidencia para establecer dicha relación (N. Ali et al para mortalidad $r=-0,357$; $p=0,123$; R. Gashemian para la tasa de mortalidad por deficiencia de vitamina D OR=1,6; IC 95%: 0,5-4,4) (Nivel de evidencia OCEBM 2a) (48,51). Así mismo, los estudios de Ghasemian R. et al. (51) y Oscanoa T. et al. (52) observaron que la mayoría de los pacientes con COVID-19 presentaban deficiencia de vitamina D y una aparente relación entre el riesgo de severidad (T. Oscanoa et al. RR 2,45; IC 95%: 1,24-4,84; 13, Nivel de evidencia OCEBM 1a), presentando 3 veces

mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 y 5 veces mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa según los resultados de Ghasemian R. et al (51). En cuanto al efecto protector de la suplementación, el estudio de D. Jolliffe et al. (47) demostró la existencia de dicho efecto asociado a la administración diaria de dosis entre 400-1.000UI de vitamina D hasta 12 meses (OR 0,75; IC 95%: 0,61-0,93)(Nivel de evidencia OCEBM 1a). Sin embargo, el meta-análisis de Pal R. et al. (50) no obtuvo respuesta para la dosificación, duración y modo de administración de dicha suplementación (Nivel de evidencia OCEBM 1a).

En contraposición con los resultados expuestos en las líneas anteriores, los estudios realizados por Bassatne A. et al. (53); Rawat D. et al. (54) y Chen J. et al. (55) no establecieron una relación estadísticamente significativa entre los niveles bajos de 25(OH)D y los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 (J. Chen et al OR tasa de ingreso para < 20 ng/ml= 1.61, IC 95%: 0.92-2.80, $I^2 = 92\%$ o la tasa de mortalidad intrahospitalaria OR para < 20 ng/ml: 2.18, IC 95%: 0.91-5.26, $I^2 = 72\%$; OR para < 30 ng/ml: 3.07, IC 95%: 0.64-14.78, $I^2 = 66\%$). La vitamina D no redujo la mortalidad, la admisión en UCI ni la necesidad de ventilación invasiva (Rawat et al. (54) RR para tasa de mortalidad 0,55; IC 95% 0,22-1,39; $I^2=0,91$; $p=0,21$; RR para ingreso en UCI 0,20; IC 95% 0,01-4,26; $p=0,30$, Nivel de evidencia OCEBM 1a)(54), tampoco mejoró significativamente su suplementación en el pronóstico clínico de los pacientes, los resultados fueron cuestionados por los autores del estudio Chen J. et al. por su baja calidad (55). Atendiendo a los resultados, los estudios no recomiendan actualmente la suplementación para pacientes con COVID-19 (54, 55).

La evaluación de la calidad de los meta-análisis realizado bajo los criterios de OCEBM, refleja la diversidad de los diseños y en consecuencia la variedad de la tipología de los estudios incluidos (ensayos clínicos, cohorte, caso control o transversal) en cada uno de los meta-análisis alterando la evidencia clínica final (**Anexo 7**). Este hecho condiciona la lectura de los resultados obtenidos en los meta-análisis dificultando la posibilidad de establecer una asociación.

4.3. ESTUDIO DE COHORTE

A la hora de evaluar la influencia de la etnicidad en la asociación de la positividad de los test de COVID-19 en función de los niveles séricos de vitamina D, el estudio de

Meltzer D. et al (52) observó que la positividad de la prueba para COVID-19 no se asociaba significativamente con las concentraciones sérica de vitamina D en individuos blancos, pero sí con los niveles séricos de vitamina D en individuos negros. Un nivel de vitamina D inferior a 40ng/mL en la raza negra presentaba mayor tasa de positividad que en sujetos con niveles iguales o superiores a 40ng/ml (en comparación con 40 ng/mL: <20 ng/mL razón de tasas de incidencia [TIR], 2,55 [IC 95%, 1,26-5,15]; p =0.009; 20 a <30 ng/ml de TIR, 1,69 [IC del 95%,0.75-3.84]; P =0.21; 30 a <40 ng/ml de TIR, 2,64 [IC del 95%, 1,24-5,66]; p = 0.01). Así mismo, se apreció una disminución de la positividad tras el incremento de los niveles séricos de vitamina D con concentraciones séricas superiores a 30ng/mL (56) (**Anexo 8**).

5. CONCLUSIÓN

Los estudios reflejan la extensión mundial de la deficiencia de la vitamina D confirmando su existencia en pacientes afectos por COVID-19. Los resultados de los ensayos clínicos analizados observan una mejoría significativa del curso clínico de la infección tras la suplementación, en especial en la severidad, el riesgo de mortalidad y/o la supervivencia en 3 meses, recomendando su introducción en el manejo terapéutico de pacientes afectos por COVID-19. Sin embargo la variedad de los diseños y criterios de inclusión y el pequeño tamaño muestral dificultan establecer una conclusión unánime en la asociación de un mayor riesgo de infección/severidad/mortalidad con niveles deficientes de vitamina D, así como la eficacia de suplementación en la reducción de dichos riesgos, como se puede observar en los resultados de los meta-análisis.

Es por ello que observamos la conveniencia de elaborar un estudio acerca de la prevalencia de la deficiencia de vitamina D, el número de determinaciones, patologías asociadas, forma farmacéutica, principio activo y dosificación de su suplementación, y la existencia algún caso de hipercalcemia por intoxicación en el periodo de actividad 2019-2020 en la OSI ARABA.

SEGUNDA PARTE

Estudio Descriptivo Transversal

6. HIPÓTESIS DE ESTUDIO

Ante la alta prevalencia de la hipovitaminosis D en la población, el incremento exponencial de estudios publicados en relación al efecto beneficioso en multitud de patologías (procesos infecciosos, depresión, cáncer...), se sospecha la existencia de cierta tendencia a realizar más solicitudes de determinación sérica de calcifediol que las que corresponden a los criterios de indicación establecidos en la OSI Araba. En este mismo contexto, según la evidencia disponible, esa misma tendencia se refleja en el aumento de prescripción de suplementos de vitamina D, colecalciferol o calcifediol (especialmente en pacientes con enfermedades crónicas), así como del registro de casos de sobredosificación (>60ng/mL) como de intoxicación con calcifediol (>150ng/ml). El uso excesivo de la determinación y la prescripción del tratamiento se traduce en un elevado coste para el sistema. Finalmente, se sospecha de la intensificación de esta tendencia desde el inicio de la pandemia del COVID-19 motivado por el posible beneficio del efecto inmunomodulador de la vitamina D en el curso de la infección.

7. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO PRINCIPAL:

- Determinar la prevalencia de déficit de vitamina D por edad y sexo, de acuerdo con los niveles propuestos por distintos organismos.
- Determinar el patrón de aumento/disminución de las concentraciones séricas de calcifediol por estación
- Determinar la adecuación de las solicitudes de vitamina D en relación a la patología y el número de determinaciones por sujeto
- Determinar la prevalencia del tratamiento con vitamina D sus distintos preparados y coste.

7.1.1. Objetivos secundarios

- Determinar la procedencia de las solicitudes de vitamina D en la OSI Araba
- Evaluar la distribución de solicitudes y concentraciones séricas de calcifediol en Vitoria-Gasteiz

- Medir los casos de intoxicación, asociando la dosis de medicación y preparado.
- Comprobar el incremento del consumo de los preparados durante la pandemia por COVID-19 y en cuánto ha aumentado.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1. DISEÑO

Estudio descriptivo de corte transversal basado en las bases de datos de los sujetos registrados en la OSI Araba durante el periodo de actividad entre 2019-2020.

8.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Población mayor de 15 años registrada en la OSI Araba en la que se ha realizado al menos una determinación de calcifediol durante los años 2019 y 2020.

8.2.1. Criterios de inclusión

Sujetos adultos en los que se ha realizado al menos una determinación de vitamina D desde el 1 de enero de 2019 a 31 de diciembre de 2020, con edad ≥ 15 años.

8.2.2. Criterios de exclusión

Aquellas determinaciones en las que se demuestre que sean erróneas por su codificación.

8.2.3. Variables

Todas estas variables se obtendrían mediante búsqueda en las bases de datos informatizadas de Osakidetza.

- Número de identificación del sujeto (aleatorio no corresponde con el CIC ni ningún otro número que permita conocer la identidad real del sujeto)
- Edad
- Sexo
- Servicio solicitante
- Fecha de determinación (pueden ser varias por sujeto)
- Valor de la determinación (pueden ser varias por sujeto)
- Diagnósticos del sujeto

- Si está institucionalizado.
- Fármacos que ha recibido con sus fechas, principios activos y dosis

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Pruebas estadísticas descriptivas de tendencia central, como media y mediana, para estudio de la dispersión, desviación estándar, error estándar de la media y rango intercuartil. Para el contraste de hipótesis se aplica t-Student para valorar la influencia del género y periodo de actividad sobre las concentraciones séricas y número de determinaciones. Para valorar la diferencia de concentraciones séricas por grupo de edad se realizan el test de ANOVA y posteriormente la de Bonferroni. Análisis de regresión lineal múltiple para valorar factores que pueden influir en los niveles de vitamina D.

Se utilizará el software libre de licencia GNU, denominado R Studio Desktop 2022.02.1+461: para Windows 10. Se considerará una diferencia significativa cuando el valor de P obtenido sea menor de 0,05.

9.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se trata de un estudio que intenta detectar los casos posibles de déficit de vitamina D, basado en los registros electrónicos, por tanto se puede acceder a todos los sujetos en los que se ha realizado una determinación de Vitamina D. Por ello no se realiza un cálculo del tamaño muestral puesto que se pretende tener todos los casos posibles.

10. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio ha sido elaborado respetando los principios establecidos en la última versión de la Declaración de Helsinki (1964) realizada en 2013, en Fortaleza (Brasil), en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina (1997), y en la normativa sobre investigación biomédica, protección de datos de carácter personal. Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

El estudio cumple lo establecido en el REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

Los datos estarán anonimizados dado que el número de registro obtenido por el software OBIEE no permitirá la identificación del paciente. De todos modos no se cederán datos a terceros. Todos los datos se tratarán según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

El estudio, con Código Interno: EOM2021079, obtuvo el Dictamen Favorable por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos de Euskadi (CEIm-E) el 20 de enero de 2022 como figura en el **Anexo 9**.

11. RESULTADOS

11.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

En la base de datos procedente del laboratorio de la OSI Araba durante el periodo de actividad 2019-2020 se recogieron en total 44.525 determinaciones séricas de calcifediol en pacientes ≥ 15 años (ver mención especial a la población pediátrica, apartado 11.10). La muestra presenta una edad media de 62,5 años (Mín.15 años – Max. 109 años) y predominio femenino en el 69,22% de las determinaciones (30.818 mujeres frente a 13.707 hombres). La valoración, en una primera aproximación, de las concentraciones séricas de calcifediol objetiva una media de 26,04ng/mL, presentando casi en el 75% de las muestras concentraciones subóptimas < 30 ng/mL (3^{er} cuartil de 33ng/mL).

Para observar el efecto de la pandemia por COVID-19 en relación al posible efecto protector de la vitamina D en el curso de la infección, se han valorado los parámetros descritos anteriormente separando los periodos de actividad 2019 y 2020. Las características generales de la muestra no reflejan grandes diferencias entre ambos periodos, la edad media de la muestra es de 62,4 años en 2019 (Mín. 15 años y Máx.109 años) y de 62,6 años en 2020 (Mín. 15 años y Máx. 104 años). Ambos años demuestran un claro predominio del sexo femenino (70,2% de la muestra en 2019; 68,4% de la muestra en 2020). Respecto a los niveles séricos de calcifediol, estos se mantienen prácticamente idénticos ([calcifediol] media de 26,11ng/mL en 2019 (Mín. 4ng/mL y Max. de 154ng/mL) y de 25,97 ng/mL en 2020 (Mín. 4ng/mL y Max. 154 ng/mL)) no habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas entre

2019 y 2020 (t Student $t=-1,007$; $p=0,314$). El seguimiento de cada paciente reflejado en el número de determinaciones por identificador objetiva una ligera disminución durante 2020, sin alcanzar a diferencia del 2019, 2 determinaciones séricas por identificador en el 75% de la muestra. No obstante, el cómputo global de determinaciones por periodo de actividad, objetiva un incremento de solicitudes del 15,7% durante 2020 (**Anexo 10, Tabla 3**).

11.2. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE CALCIFEDIOL

11.2.1. Concentraciones séricas de calcifediol

La valoración de los resultados totales de las concentraciones séricas de 25(OH)D durante el periodo de actividad 2019-2020 reflejan la elevada prevalencia de hipovitaminosis D en la población a estudio, presentando en un 75% de la muestra valores inferiores a 33ng/mL, siendo este próximo al límite bajo de optimalidad ($>30\text{ng/mL}$) establecido por la Endocrine Society. La concentración sérica media de calcifediol de ambos periodos en conjunto es de 26,04ng/mL (3, 5, 7, 8, 10, 24).

No obstante, la distribución de los datos observable en la **Figura 1** refleja la existencia de un número destacable de determinaciones que sobrepasan el valor orientativo de 60ng/mL establecido como límite superior aceptable. El 2,7% de las determinaciones (1.163 det.) presentan concentraciones $>60\text{ng/mL}$, alcanzando en el 0,10% de los mismos (43 det.) concentraciones tóxicas $>150\text{ng/mL}$ (21, 22).

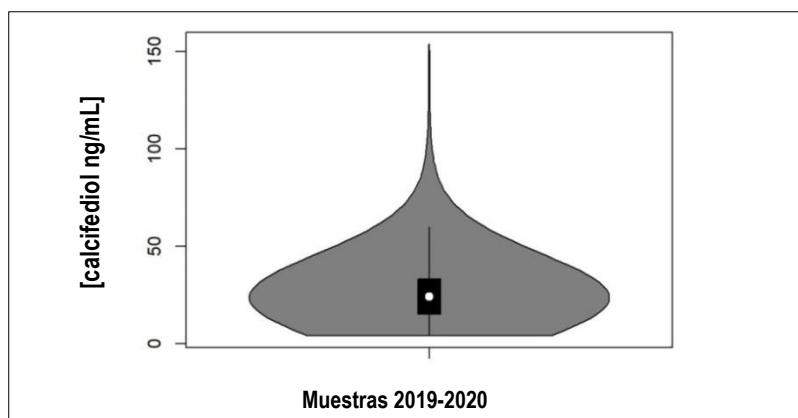


Figura 1. Distribución de concentraciones séricas de calcifediol

11.2.2. Concentraciones séricas de calcifediol en relación a valores de referencia

Atendiendo a los criterios de recomendados por la Endocrine Society se establecen las siguientes referencias de concentraciones séricas de 25(OH)D: deficiencia (<20ng/ml), insuficiencia (21-29ng/ml), óptimo (30-60ng/ml), sobredosis (60-150ng/ml), niveles tóxicos (>150ng/ml) (3, 5, 7, 8, 10, 21, 22, 24).

El análisis conjunto de las concentraciones séricas de calcifediol en el periodo de actividad de 2019-2020 refleja que el 65,1% de las muestras correspondían a niveles deficientes o insuficientes, siendo el 39,55% de las determinaciones deficientes ([<20ng/ml]: 17.610 det.) y el 25,55% insuficientes ([21-29ng/ml]: 11.379 det.). La presencia de concentraciones séricas óptimas se observó tan solo en el 31,93% de las muestras ([30-60ng/ml]: 14.215 det.). Así mismo, cabe destacar la existencia de determinaciones con niveles excesivos de vitamina D en un 2,69% de la muestra, con sobredosis de vitamina D en el 2,59% ([61-149ng/ml]: 1.163 det.) y 0,10% con niveles tóxicos de calcifediol ([>150ng/ml]: 43 det.).

La valoración por separado de ambos periodos de actividad, presenta una tendencia similar a su análisis en conjunto (**Figura 2**). Ambos periodos obtuvieron determinaciones deficientes cerca del 40% de las muestras ([<20ng/ml]: 39,74% det. de 2019 y el 39,39% det. de 2020) o insuficientes en el 25% de las determinaciones ([21-29 ng/ml]: 25,83% det. de 2019 y el 25,31% det. de 2020). Las determinaciones séricas de calcifediol en rango óptimo correspondían a un tercio del tamaño muestral (31,35% en 2019 y 32,43% en 2020). Así mismo, confirmando la tendencia previamente descrita, el número de determinaciones correspondientes a concentraciones sobreelevadas o tóxicas fue prácticamente idéntico ([61-149 ng/ml]: 2,77% det. en 2019 y 2,43% det. en 2020; [>150ng/ml]: 0,1% det. en ambos años).

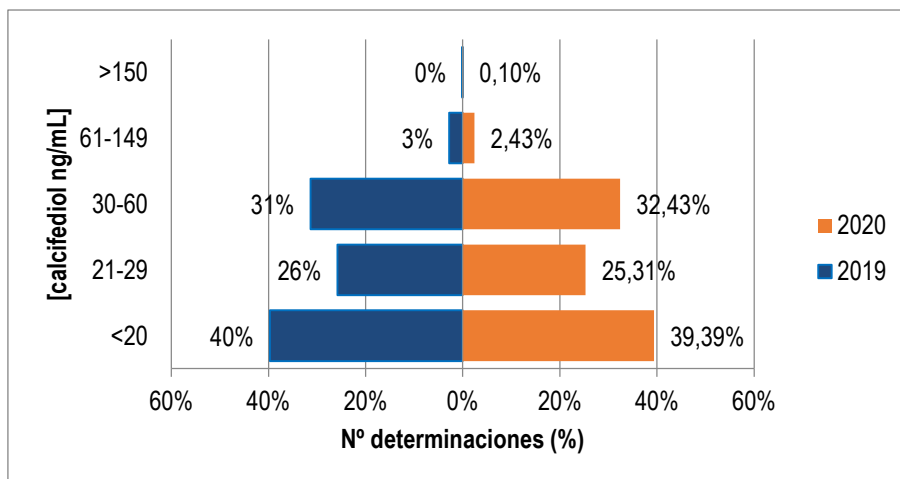


Figura 2. Determinaciones séricas de calcifediol por valores de referencia

11.2.3. Determinaciones y concentraciones séricas de calcifediol por género

Al categorizar el número total de determinaciones por género y analizar la correspondiente distribución de las concentraciones séricas (**Figura 3**), se aprecia que el 69,22% de las solicitudes pertenecen a mujeres (30.818 mujeres, frente a 13.707 hombres). El análisis de la distribución de datos refleja mínimas (25(OH)D 4ng/mL) y máximas (25(OH)D 154ng/mL) idénticas en ambos sexos. Sin embargo, se objetivan concentraciones séricas más elevadas en mujeres; con una media de 27,05ng/mL frente a 23,75ng/mL en los hombres estadísticamente significativas (t Student $t=22,04$; $p \leq 0,001$). Así mismo, el 75% de la población masculina presentaba valores inferiores en el análisis por cuartiles (3^{er} cuartil 31ng/mL en hombres frente a 35ng/mL en mujeres) (**Anexo 10, Tabla 4**).

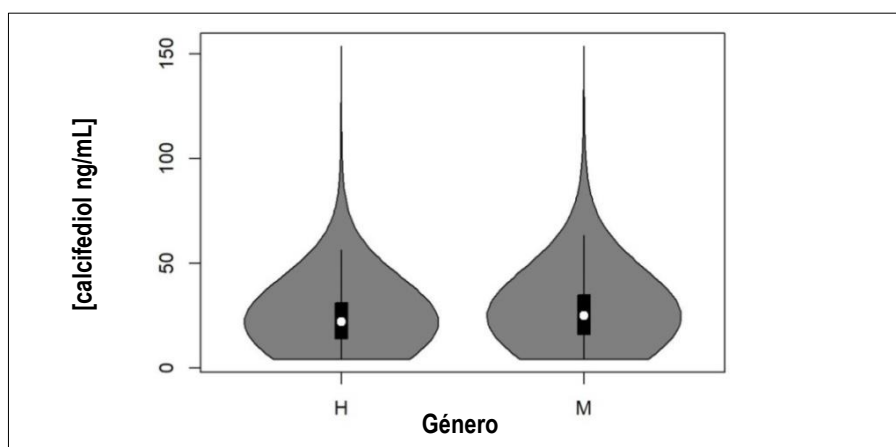


Figura 3. Distribución de concentraciones séricas de calcifediol por género

11.2.4. Determinaciones y concentraciones séricas de calcifediol por edad

Para el análisis de determinaciones y concentraciones séricas de calcifediol por edad se establecieron 5 grupos de edad (15-35 años, 36-55 años, 56-75 años, 76-95 años, >96 años) (**Figura 4**). El grupo poblacional con mayor número de determinaciones fue el compuesto por la población entre 56 y 75 años que corresponde al 42,12% de la muestra (18.756 det.), a continuación el 25,30% de la muestra pertenece al grupo de 76-95 años (11.266 det.) y en tercer lugar el 24,24% corresponde al grupo de 36-55 años (10.791 det.). Los grupos con menos solicitudes fueron aquellos que representan los extremos de edad, un 8,13% de las determinaciones correspondían al grupo de 15-35 años (3.619 det.) y el 0,21% de determinaciones a pacientes >96 años (93 det.).

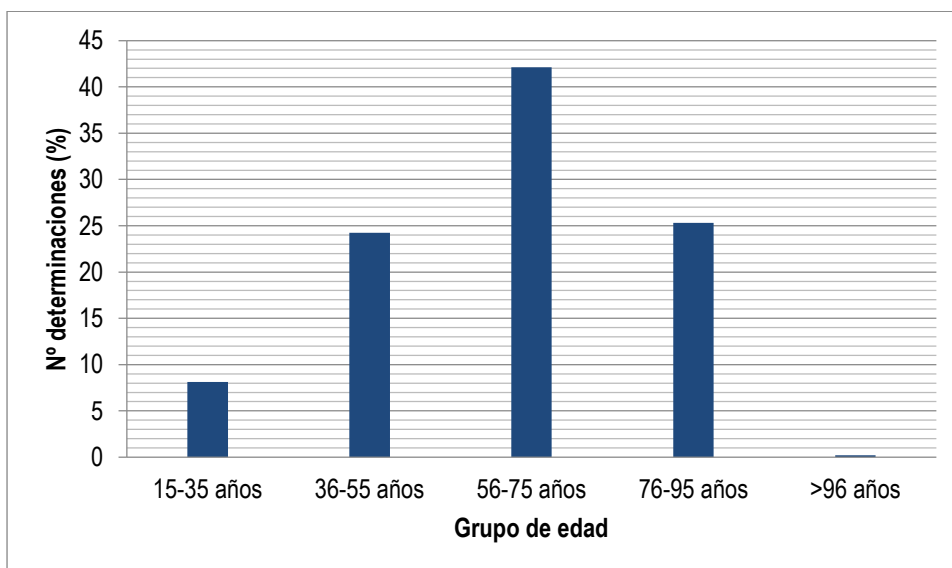


Figura 4. Determinaciones séricas de calcifediol por grupo de edad

El análisis de las concentraciones séricas de 25(OH)D ajustado por grupo de edad poblacional en la OSI Araba durante 2019-2020, refleja la marcada hipovitaminosis D en los extremos de la muestra con una media de 24,55 ng/mL y 24 ng/mL para los grupos de 15-35 años y >96 años respectivamente. Al igual que ocurría con el número total de determinaciones, el grupo poblacional con mayores niveles de vitamina D corresponde al grupo entre 56-75 años con una media de 27,24 ng/mL, seguido de los grupos de 36-55 años y 76-95 años ambos con una media de 25,29 ng/mL (**Figura 5**).

No obstante, todos los grupos de edad presentan concentraciones séricas inferiores a los valores de referencia óptimos (30-60ng/mL) y 3^{er} cuartiles en el límite bajo de optimidad (15-35 años 31 ng/mL; 36-55 años 32 ng/mL; 56-75 años 34 ng/mL; 76-95 años 34 ng/mL; >96 años 24ng/mL), reflejando la presencia de concentraciones séricas de calcifediol insuficientes independientemente de la edad (ANOVA $F=62,554$; $p<0,001$)(Anexo 10, Tabla 5).

Debido a los resultados estadísticamente significativos del test de ANOVA, se estima que debe de existir diferencias al menos en 2 grupos de edad. Por ello, se procede a realizar la prueba de Bonferroni (Tabla 6). En esta se concluye que el grupo de edad que presenta niveles superiores de calcifediol respecto al resto de todos los grupos de edad de manera estadísticamente significativa, es el grupo de edad de 56-75 años.

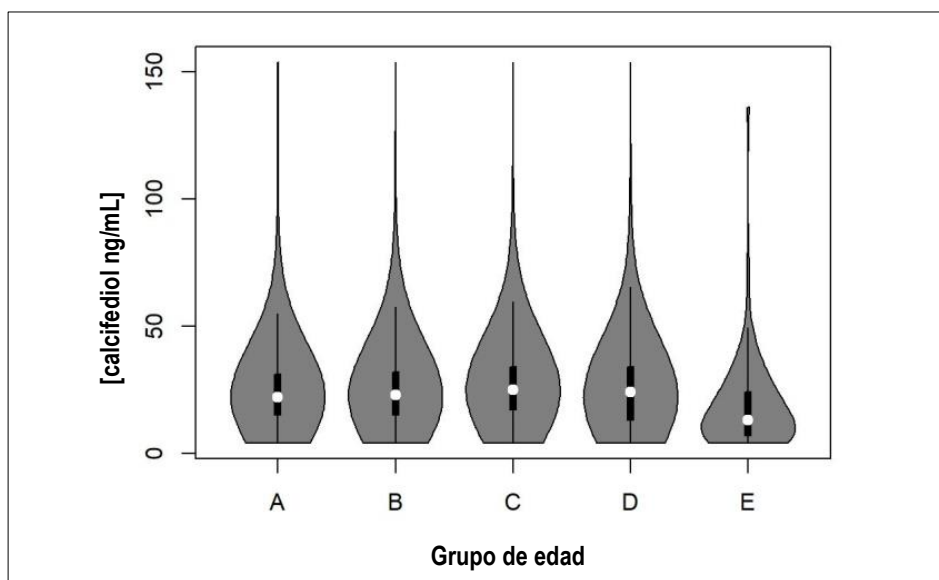


Figura 5. Concentraciones séricas de calcifediol por grupo de edad

Leyenda Figura 5: A(15-35 años), B (36-55 años), C (56-75 años), D (76-95 años), E >96 años

11.2.5. Concentraciones séricas de calcifediol ajustados por edad y sexo

Tras el análisis por separado de la concentración sérica de calcifediol en función de la edad o el sexo, es importante determinar el tipo de interacción entre ambos sobre los niveles de 25(OH)D. Con este objetivo se ajustaron las concentraciones séricas de la muestra por edad y sexo mediante la regresión lineal múltiple, que permite determinar el efecto de la edad y el sexo sobre la vitamina D, el porcentaje en el que ocurre esta

influencia y predecir el comportamiento de la variable dependiente (concentraciones séricas de calcifediol) a partir de las características determinadas de las variables independientes (edad y sexo) (**Anexo 10, Tabla 7**).

En ella se aprecia, que la constante estimada de calcifediol presenta diferencias estadísticamente significativas en la muestra (t value=50.135, valor $p < 2e-16$ ***). El efecto por separado de cada variable es diferente, mientras que la edad condiciona una disminución de 25(OH)D a medida que aumenta la edad (reducción del -0,012561, $p=0,09$), el género condiciona un aumento de 25(OH)D en la población femenina respecto a la masculina (1,0109 mayor en mujeres, $p=0,08$), sin embargo ninguna de las variables condiciona un efecto estadísticamente significativo.

Por lo contrario, la interacción de la edad y el género en conjunto sobre los niveles de calcifediol, sí que establece un mínimo aumento de 0.037 estadísticamente significativa ($p=0,001$) en la población femenina a medida que aumenta la edad. No obstante, atendiendo a la calidad de los resultados establecidos por R-cuadrado, no se pueden seguir los resultados con exactitud por la gran variabilidad que presentan las muestras respecto a la línea de regresión establecida (R-cuadrado 1%).

A partir de los resultados obtenidos en la regresión lineal, se procede a hacer una estimación de las concentraciones séricas que obtendría un sujeto de edad (25, 45, 65, 85 o 105 años) y sexo (hombre o mujer) determinado (**Figura 6**). En función de los resultados, se esperaría que una mujer de 25 años obtuviera concentraciones séricas de calcifediol de 26,15 ng/mL, presentando un patrón lineal ascendente a medida que aumenta la edad alcanzando niveles de 27,6 ng/mL de vitamina D con 85 años. Sin embargo, si el hipotético sujeto fuera hombre las concentraciones séricas de calcifediol descenderían a medida que aumenta la edad; 24,23ng/mL de calcifediol sérico con 25 años en comparación con la concentración estimada de 23,47ng/mL para un varón de 85 años.

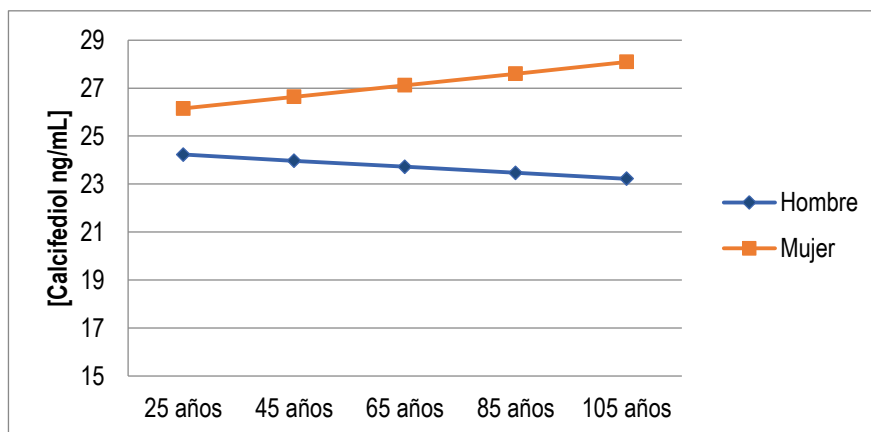


Figura 6. Concentraciones séricas de calcifediol estimados por edad y sexo según regresión

11.3. NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D SEGÚN ESTACIÓN DEL AÑO

A la hora de evaluar la influencia de la exposición solar determinada por la estación de año, se objetiva que el mayor número de solicitudes se realizó en otoño tanto en 2019 como en 2020, sin embargo fue en verano en 2019 y en primavera en 2020 el periodo en el que menos determinaciones se hicieron (**Figura 7**). El análisis de los niveles medios de calcifediol séricos por estación y año (**Figura 8**), refleja un aumento de las concentraciones medias de 25(OH)D en verano de ambos años (media de 29,6 ng/mL en 2019; media de 28,68 ng/mL en 2020) en probable relación al mayor número de horas de exposición solar. En relación a este último aspecto, se observa que las concentraciones séricas más bajas se alcanzan en invierno (media de 24,46 ng/mL en 2019, media de 22,99 ng/mL en 2020). Sin embargo, pese a presentar en primavera un aumento de exposición solar es otoño la segunda estación del año en el que se alcanzan mayores niveles (primavera media 24,99 ng/mL en 2019 y 25,46 ng/mL en 2020, frente a otoño media 26,13 ng/mL en 2019; media 26,78 ng/mL en 2020) (**Anexo 10, Tablas 8 y 9**).

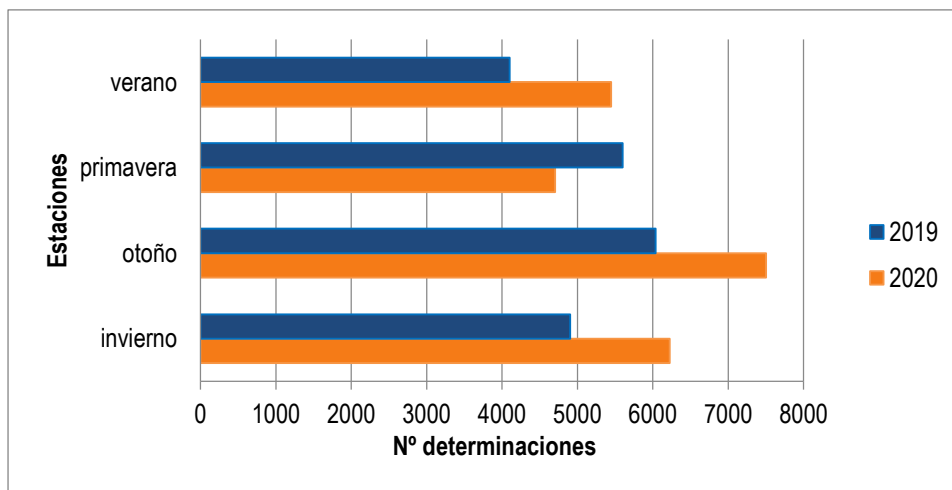


Figura 7. Determinaciones séricas de calcifediol en función de la estación

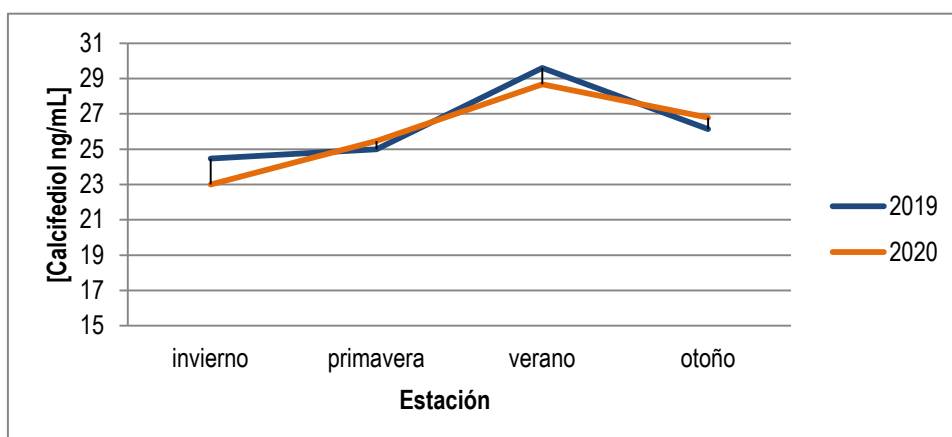


Figura 8. Concentraciones séricas de calcifediol por estación

11.4. NÚMERO DE DETERMINACIONES POR IDENTIFICADOR

En relación a la importancia del diagnóstico de la deficiencia de vitamina D así como de su seguimiento en la obtención de niveles óptimos, con el objetivo de evitar hipercalcemias secundarias a sobredosis o intoxicaciones, se analiza el número de determinaciones séricas obtenidas por identificador (**Figura 9**). Los resultados reflejan que el 75% de los sujetos recogidos en la muestra obtiene entre 1 o 2 determinaciones. No obstante, el 25% de la muestra presenta un seguimiento con más de 2 determinaciones alcanzando de manera excepcional hasta 19 o 20 determinaciones (**Anexo 10, Tabla 3**).

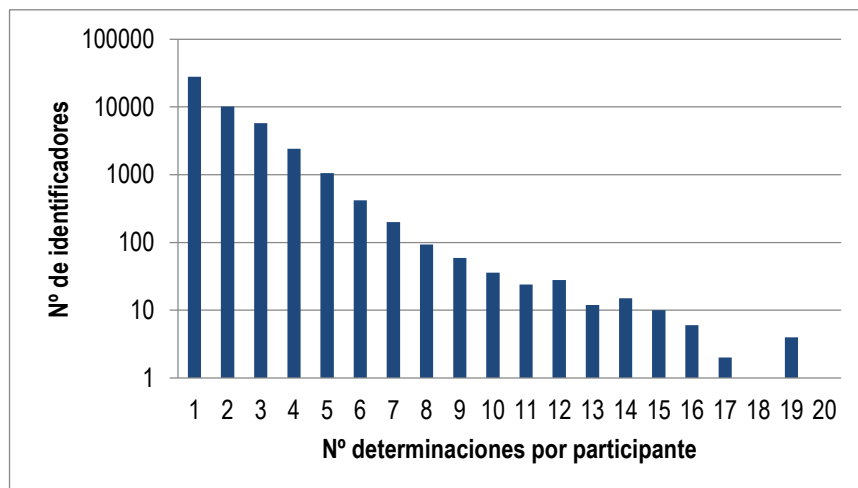


Figura 9. Número de determinaciones de calcifediol sérico por identificador

11.5. DETERMINACIONES SÉRICAS DE CALCIFEDIOL POR PATOLOGÍA Y SU ADECUACIÓN CON LOS CRITERIOS ESTABLECIDOS

El análisis del número de solicitudes de determinaciones séricas de calcifediol por patología refleja un claro predominio de las patologías nefrológicas, endocrinas, traumatológicas o reumáticas, siendo las siguientes patologías las que presentan >1000 determinaciones durante el periodo de actividad de 2019 y 2020: Enfermedad Renal Crónica (4.223 det.), Hipertensión arterial (2.361 det.), Osteoporosis (2.217 det.), Diabetes (1.991 det.), Obesidad (1.270 det.), Hipotiroidismo (1.043 det.) o Fracturas (1.041 det.).

En la evaluación de la adecuación de dichas solicitudes respecto a los criterios de indicación establecidos por Osakidetza expuestos en el **Anexo 1** (1, 3, 10, 17), asumiendo que la asignación diagnóstica a cada solicitud en la base de datos es correcta, se observa la concordancia entre las indicaciones y las solicitudes realizadas durante 2019-2020 en el 35,81% de las determinaciones.

Las solicitudes recogidas en la muestra son el reflejo de la tendencia a realizar determinaciones fuera de las indicaciones establecidas (46,68% de las solicitudes), tanto en pacientes con riesgo de hipovitaminosis D (como en la obesidad con 1.270 det.) o en pacientes con patologías que clínicamente puedan presentar alteraciones del metabolismo fosfocálcico o metabolismo óseo que no se recogen en los criterios establecidos. Como se puede observar por ejemplo en el campo de la Endocrinología

(Diabetes, Hipo-Hipertiroidismo...), Reumatología (Polimialgia reumática, Lupus Eritematoso Sistémico, Espondilitis Anquilopoyetica...), Hematología (Anemia, Ferropenia, Leucemia...), Neurocirugía o Traumatología (Aplastamiento o Acuñaamiento vertebral...), Ginecología (en relación al tratamiento hormonal de la neoplasia mamaria o la menopausia entre otros) o en el campo de la Dietética y Nutrición (pacientes en riesgo alimentario o con desnutrición proteica). No obstante, existen 2.746 solicitudes (6,12% de la muestra) sin relación directa con el metabolismo fosfocálcico (mareo, dolor inespecífico, dolor abdominal o cefalea entre otros) (**Anexo 10, Tabla 10**).

11.6. SOLICITUD DE DETERMINACIÓN SÉRICA DE CALCIFEDIOL POR ESPECIALIDAD MÉDICA

En la misma línea que los resultados de las solicitudes por patología, el análisis del número total de determinaciones por especialidad médica durante el periodo de actividad de 2019-2020, refleja que en la mayoría de las ocasiones las solicitudes proceden de las distintas especialidades en Consultas Externas como Nefrología, Reumatología, Endocrinología, Medicina Interna, Dietética y Nutrición, Aparato Digestivo, Traumatología, Urología y Oncología Médica que presentan más de 1000 determinaciones. No obstante, en el 36,21% de las ocasiones, las solicitudes presentan un seguimiento ambulatorio por parte de Medicina Familiar **Figura 10 (Anexo 10, Tabla 11)**.

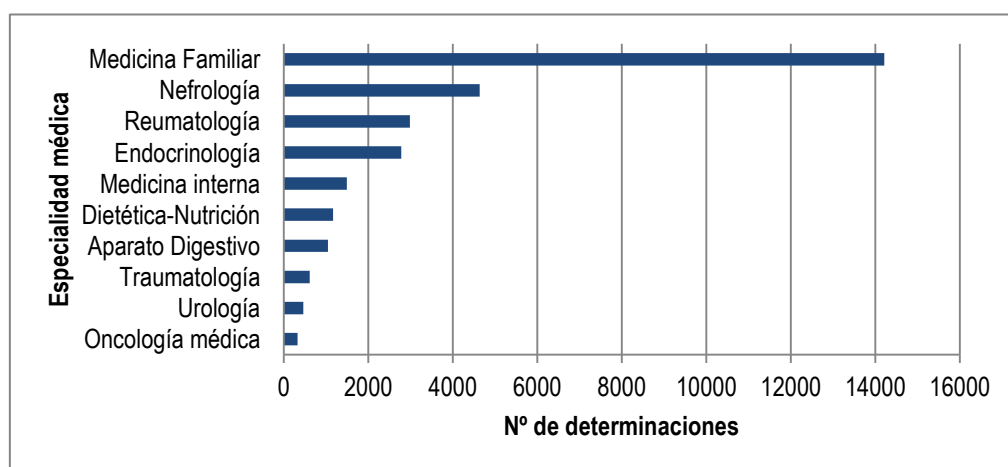


Figura 10. Solicitud de determinaciones séricas de calcifediol por especialidad

11.7. PROCEDENCIA DE LA SOLICITUD

Las solicitudes de calcifediol recogidas en la muestra procedían en un 46% de las ocasiones de Consultas Externas, el 36,21% de las determinaciones de Centros de Salud, el 16,62% del Ámbito Hospitalario, siendo minoritaria (1,13%) la muestra procedente de pacientes institucionalizados.

En relación al ámbito hospitalario, en la OSI Araba es el Hospital de Alto Deba el que más solicitudes realiza (2.656 det.), seguido del Hospital de Txagorritxu (2.435 det.) y en tercer lugar del Hospital de Santiago Apostol con (1.314 det.). Destacar que el alto número de determinaciones hospitalarias de Alto Deba, podría estar condicionada por la centralización de las solicitudes realizadas por CCEE al laboratorio del hospital, ya que se observa gran diferencia con las mínimas solicitudes de los C.S. de Alto Deba.

El análisis del número de solicitudes por cada C.S. de Vitoria-Gasteiz ajustados por la cartilla de pacientes recogida en la **Figura 11**, se observa que los C.S. de Zaramaga y Olaguibel realizan el mayor número de determinaciones, 2.862 det. y 2.320 det. por cada 100.000 pacientes respectivamente. La mayoría de los Centros de Salud realizan entre 500-970 det. por cada 100.000 pacientes, a excepción de los C.S. de Aranbizkarra II (467 det. por cada 100.000 pacientes) y Lakuabizkarra (418 det. por cada 100.000 pacientes) que presentan el menor número de solicitudes durante el periodo de actividad de 2019-2020.

La distribución de las solicitudes permite a su vez estimar la distribución de las concentraciones séricas de calcifediol por Centro de Salud. Como se recoge en la **Figura 12**, el C.S. de Zaramaga presenta los niveles más elevados de calcifediol, con una media de 28,54ng/mL, seguido del C.S. de San Martín con 26,9 ng/mL. Cabe destacar, que las concentraciones medias de los 15 Centros de Salud de Vitoria-Gasteiz no alcanzan las concentraciones medias óptimas, presentando en todos los casos niveles insuficientes de vitamina D. Más aún, todos los centros alcanzan el límite bajo de referencia en el 3^{er} cuartil, a excepción del C.S. de Olarizu que presenta en el 75% de su muestra concentraciones inferiores a 29ng/mL (**Anexo 10, Tabla 12**).

Al evaluar los Centros de Salud dentro de la OSI Araba fuera de Vitoria-Gasteiz, son los Centros de Salud correspondientes a Alto Deba los que más determinaciones solicitan: C.S. Arrasate (946 det.), C.S. Oñati (524 det.) y C. S. Bergara (354 det.). En

cuanto a los Centros de Salud de Álava, el máximo es de 300 determinaciones procedente del C.S. de Oyon, seguido del C.S. de Labastida (204 det.) y el C.S. de Zuya (159 det.) El resto de los de los Centros de Salud realizaron solicitudes <150 determinaciones, recogidos en la **Tabla 13 del Anexo 10**.

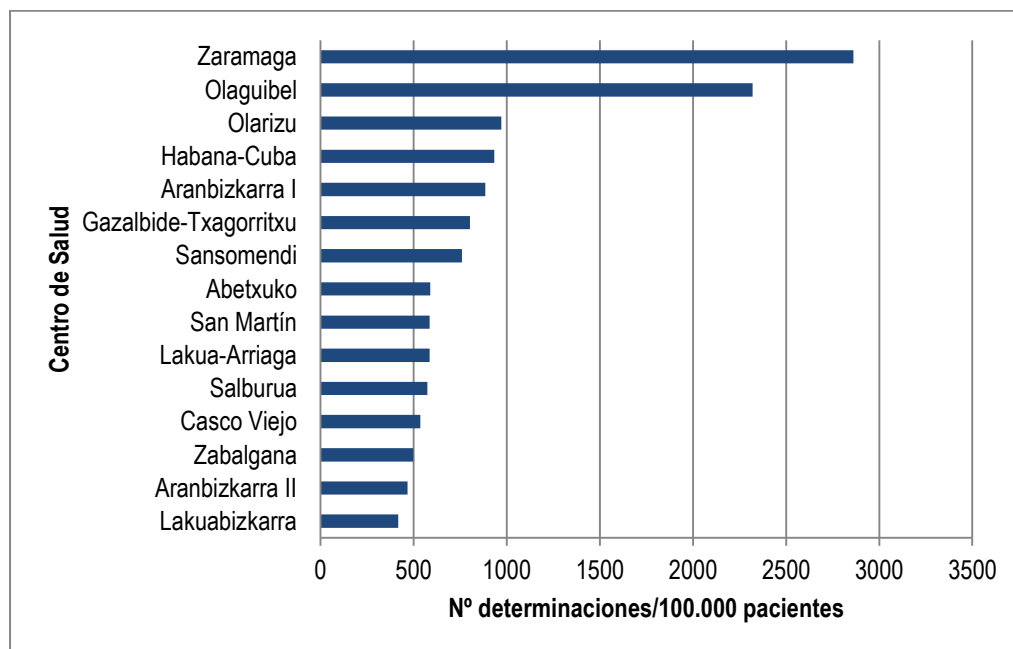


Figura 11. Determinaciones séricas de calcifediol ajustado por cartilla, Centros de Salud de Vitoria-Gasteiz

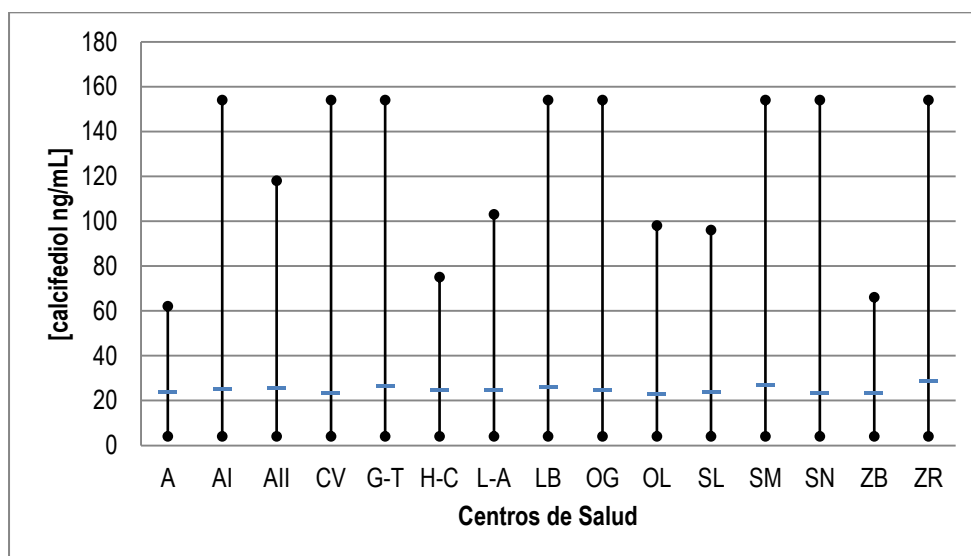


Figura 12. Concentraciones séricas de calcifediol (ng/mL) por Centro de Salud en Vitoria-Gasteiz

Leyenda: A(Abetxuko), AI(Aranbizkarra I), AII(Aranbizkarra II), CV(Casco Viejo), G-T(Gazalbide-Txagorritxu), H-C(Habana-Cuba), L-A(Lakua-Arriaga), LB(Lakuabizkarra), OG(Olaguibel), OL (Olarizu), SL(Salburua),SN (Sansomendi), ZB (Zabalgana), ZR(Zaramaga)

11.8. FORMA FARMACÉUTICA DE PRESCRIPCIÓN Y SU ADECUACIÓN A LAS RECOMENDACIONES DE AEMPS

Ante la variedad de las presentaciones farmacéuticas de suplementación y su implicación en el aumento de riesgo de intoxicación expuesto en la Nota Informativa emitida por AEMPS en relación a los casos de hipercalcemia secundarios a suplementación con vitamina D (22), se procede a la evaluación de las presentaciones farmacéuticas más frecuentes en la muestra (**Anexo 10, Tabla 14**).

En contraposición a la preferencia actual de prescripción diaria a bajas dosis reservando las prescripciones semanales o mensuales para pacientes con mala adherencia terapéutica (3, 6, 20), se puede observar que en el 59,71% de los casos se pautaron presentaciones de prescripción semanal o mensual en ampollas bebibles o cápsulas blandas, prescribiendo tan sólo en el 37,62% las presentaciones farmacéuticas diarias en gotas orales. Atendiendo a los resultados, Hidroferol® 0,266mg/ml de 1,5ml en ampollas bebibles fue la presentación más prescrita en la muestra, en segundo lugar se encuentra Hidroferol® 0,1mg/ml de 10ml gotas orales en solución y en tercer lugar Deltius® 25.000UI/2,5ml de un frasco solución oral. No obstante, cabe destacar que a pesar de estar restringido por el riesgo de hipercalcemia secundaria y la ausencia de una mayor eficacia, la muestra presenta la prescripción de Hidroferol choque® de 3g en el 2,68% de los casos.

11.9. COSTE MEDIO POR DETERMINACIÓN SÉRICA DE CALCIFEDIOL

Atendiendo a los datos publicados en el Boletín de Infac del 2020 sobre la vitamina D (3), el coste medio de cada determinación sérica de calcifediol es de 6,15€, por lo que el coste total de las determinaciones realizadas en la OSI Araba durante 2019-2020 asciende a un total de 287.217,3€.

Así mismo, el gasto económico se puede analizar de manera indirecta con el número total de determinaciones por cada 100.000 habitantes. Durante el 2019, en la CAPV se realizaron 190.000 determinaciones, es decir, 8.723,6 determinaciones por cada 100.000 habitantes. Las muestras recogidas en el estudio, reflejan una tendencia similar con 21.543 determinaciones durante 2019 en la OSI Araba, que se traduce en 6.155,1 determinaciones por cada 100.000 habitantes.

11.10. MENCIÓN A PEDIATRÍA

A pesar de ser un estudio dirigido a la población adulta (≥ 15 años) debido a la predominante prevalencia de la infección por COVID-19 y la severidad y la alta mortalidad observada en dicho grupo poblacional, es necesario realizar una breve mención a la población pediátrica por representar un grupo destacable al que está dirigida la suplementación con vitamina D.

Durante el periodo de actividad 2019-2020 se solicitaron 2.170 determinaciones séricas de calcifediol en la población ≤ 14 años de la OSI Araba con una edad media de 7,73 años y de ligero predominio femenino (52,63%). Los resultados generales de los niveles séricos de vitamina D confirman, al igual que en la población adulta, la existencia de una elevada prevalencia de la hipovitaminosis D, presentando en el 75% de la población pediátrica estudiada concentraciones séricas inferiores a 32ng/ml. No obstante, la distribución de los datos observable en la **Figura 13 del Anexo 11** refleja en el 2,03% de las determinaciones valores superiores a 60ng/m. En términos generales se solicita 1 determinación sérica (3^{er} cuartil=1) por identificador.

En contraposición a lo que ocurría en la población adulta, las características generales de la muestra reflejan un aumento del 41,94% en el número de determinaciones realizadas durante 2020.

El análisis del efecto de la edad y el género sobre los niveles de vitamina D observa, al contrario de lo que ocurría en la población adulta, concentraciones séricas superiores en el sexo masculino (26,25ng/mL en niños frente a 24,84ng/mL en niñas) y la agrupación por grupos de edad refleja una disminución de las concentraciones séricas a medida que aumenta la edad (grupo ≤ 5 años, media 28,22ng/mL; grupo 5-10 años media 24,94 ng/mL; grupo > 10 años 23,45ng/mL) (**Anexo 11, Figuras 14 y 15**).

Atendiendo a los mismos criterios de referencia establecidos en la población adulta, solo el 27,93% de las muestras obtienen concentraciones óptimas entre 30-60ng/mL, siendo el 69,54% determinaciones hipovitaminosis D (808 det. con valores ≤ 20 ng/mL y 701 det. con valores insuficientes entre 21-29ng/mL). A diferencia de la población adulta, solo 44 determinaciones superaban los 60ng/mL, sin sobrepasar el umbral tóxico establecido en 150ng/mL.

El efecto de la exposición solar en las determinaciones y concentraciones séricas en función de la estación del año, refleja al igual que en la población adulta, un mayor número de solicitudes en otoño tanto en 2019 como en 2020 (259 det. en 2019 y 419 det. en 2020), siendo en verano en 2019 y en primavera en 2020 el periodo en el que menos determinaciones se solicitaron (verano 2019 184 det., primavera 2020 246 det.). El análisis de los niveles medios de calcifediol séricos por estación y año, objetiva un aumento de las concentraciones medias de calcifediol en verano de ambos años (media 30,11 ng/mL, en 2019; media 29,13 ng/mL en 2020), alcanzando las concentraciones séricas más bajas en primavera de 2019 (media de 23,41 ng/mL) y en invierno de 2020 (media de 23,1ng/mL) (**Anexo 11, Figura 16**).

Finalmente, el análisis de la adecuación de las solicitudes con los criterios establecidos por Osakidetza (1, 3, 10, 17), refleja que la patología con más determinaciones de vitamina D es el estudio de talla baja con 139 determinaciones, seguido del seguimiento de los nacimiento pretérmino con 68 determinaciones. El resto de las 10 patologías con mayor número de determinaciones de vitamina D no presentan grandes diferencias en el número de determinaciones, encontrándose la mayoría entre 30 y 50 determinaciones (**Anexo 11, Figura 17**).

12. DISCUSIÓN

Este estudio parte de la creencia de un exceso de determinación y/o suplementación de vitamina D para las indicaciones establecidas, motivado por la alta prevalencia de niveles subóptimos de vitamina D en la población y en especial estos últimos años por el posible efecto inmunomodulador de la vitamina D en el curso clínico de la infección por COVID-19.

Atendiendo al análisis de las concentraciones séricas de calcifediol recogidas en la muestra a estudio durante el periodo de actividad de 2019-2020 refleja que el 65,1% de los sujetos incluidos en el estudio presentaba hipovitaminosis D (39,55% de las muestras con niveles deficientes <20ng/ml y el 25,55% de la muestra con insuficiencia entre 21-29 ng/ml). Estos resultados no se alejan del estudio realizado por j. Hilger et al. En el British Journal of Nutrition en el que se estimaba que la prevalencia de los niveles subóptimos de vitamina D alcanzaba el 88% de la población mundial, esclareciendo que la prevalencia fluctuaba en función de la escasez de exposición solar

de cada país, justificando así la presencia de dichos resultados en los países nórdicos en contraposición de lo que debería ocurrir en los países de la cuenca mediterránea (57). Ese mismo año la revisión sistemática de C. Navarro Valverde et al. llegó a la conclusión de que a pesar de la mayor exposición solar de la población española en comparación con otros países europeos, los niveles de vitamina D en España eran muy similares a los obtenidos en el resto del mundo, presentando niveles subóptimos alrededor del 50% de los sujetos entre 18 y 60 años, pudiendo alcanzar el 87% en sujetos >60 años, independientemente de la región o el número de horas de exposición solar. (58).

Tal y como se expone en la revisión de C. Navarro Valverde et al. los resultados del estudio en la OSI Araba también refleja que las concentraciones séricas subóptimas de calcifediol persisten tanto en la población pediátrica como en la adulta, en ambos sexos, y con fluctuación estacional presentando un menor número de determinaciones y mayores niveles de vitamina D tras el verano o el otoño (58).

Según la SEEN la alta prevalencia de hipovitaminosis D en España a pesar de la exposición solar disponible, podría ser secundaria a un aporte dietético insuficiente, al efecto del uso de la protección solar durante los meses de verano o al hecho de presentar un tipo de piel demasiado pigmentada en determinadas regiones del país. Así mismo, los resultados obtenidos de la muestra de la OSI Araba confirman al igual que el informe de la SEEN que el envejecimiento progresivo de la población (que condiciona la disminución de la síntesis de vitamina D), así como la extensa población con factores de riesgo de deficiencia como enfermedades renales o hepáticas, el uso de fármacos que interfieren en el metabolismo de la vitamina D y el aumento progresivo de la prevalencia de obesidad en la población podrían justificar la magnitud de dicha prevalencia (59).

A pesar del conocido efecto adverso de hipercalcemia de los fármacos que contienen vitamina D, al igual de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia (22), la muestra recogida durante 2019 y 2020 presenta en 1.163 determinaciones niveles en rango de sobredosis (61-149 ng/mL) y 43 casos de intoxicación con niveles superiores a 150ng/mL. Por lo que se requiere de especial cuidado en la prescripción, siguiendo las recomendaciones publicadas por diferentes organismos como el Boletín

de Infac o la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Endocrina, cerciorándose en todo momento la comprensión del paciente sobre la pauta de tratamiento a seguir.

En relación de la adecuación de las presentaciones farmacéuticas recomendadas tanto en el Boletín de Infac como en AEMPS (3, 6, 20), persiste la prevalencia de las prescripciones semanales o mensuales (Hidroferol ® 0,266mg/ml de 1,5ml en ampollas bebibles o Deltius® 25.000UI/2,5ml un frasco de solución oral) en más de la mitad de las prescripciones (59,71%). Esta tendencia puede ser secundaria a la comodidad que proporcionan estas pautas a los pacientes y a la mayor tasa de adherencia terapéutica que facilitan. A pesar de la preferencia actual por la prescripción diaria a dosis bajas que permite un mayor control de la dosis administrada disminuyendo así el riesgo de hipercalcemia por sobredosis, la incomodidad que pueda causar al paciente su administración diaria puede ser la respuesta a una menor prescripción de las mismas (37,62%). Así mismo, la manera de intervenir en la prevención de hipercalcemias secundarias a suplementación con vitamina D no recae únicamente en la presentación farmacéutica, dosis o prescripción habitual, también recae en el seguimiento de las concentraciones séricas de calcifediol realizado en los sujetos. En esta línea, el estudio refleja la escasez del seguimiento de los pacientes, presentando en el 75% de los casos tan sólo 1 o 2 determinaciones analíticas.

El análisis por separado del periodo de actividad durante el año 2019 frente al 2020 esperaría reflejar el efecto de la pandemia por COVID-19 y la recomendación de su determinación o suplementación secundario a su posible efecto inmunomodulador reduciendo la tasa de síndrome de distress respiratorio agudo, el riesgo cardiaco o alteración de la coagulación, así como la mortalidad en pacientes con COVID-19, en el número de determinaciones séricas de calcifediol (29, 34) (ver apartado 1.8.3.). Sin embargo, el desconocimiento de la existencia o no de un contexto de infección por COVID-19 en la solicitud, la ausencia de un claro incremento de solicitudes por parte de UCI o Medicina Interna y las dificultades de Atención Primaria para el seguimiento ambulatorio de los pacientes durante la pandemia, no permiten determinar si el incremento de solicitudes observado en los resultados, 15,7% más determinaciones séricas de calcifediol durante 2020, presentan una relación directa con la tendencia de publicaciones hacia el efecto inmunomodulador de la vitamina D en la infección por COVID-19. Así mismo, el análisis por estaciones durante 2020 presenta una

disminución del número de determinaciones durante primavera con un aumento mayor del número de determinaciones en otoño, que pudieran estar relacionados con el confinamiento estatal por COVID-19 durante los meses de marzo-abril-mayo-junio y la posterior recuperación del ritmo asistencial durante los meses de otoño.

La adecuación de las determinaciones séricas recogidas en la muestra de la OSI Araba durante 2019-2020 en relación a los criterios de indicación recogidos en las **Tablas 2 y 3 del Anexo1** (1, 3, 10, 17, 19), refleja que tan solo el 35,81% de las determinaciones coincide con las condiciones clínicas con indicación directa de determinación y seguimiento tras suplementación. Parte del resto de los diagnósticos asociados a cada determinación presentan relación con el metabolismo fosfocálcico, pese a encontrarse fuera de las indicaciones actuales (como la Diabetes, la Artritis Reumatoidea, o la osteopenia secundaria al tratamiento hormonal del cáncer de mama entre otros). Sin embargo, existen multitud de determinaciones asociadas a patologías sin relación directa con el metabolismo fosfocalcico como el mareo, el dolor inespecífico, el dolor abdominal o la cefalea entre otros que pudieran traducir un gasto económico de laboratorio no justificado. En este contexto, la estimación del gasto económico secundario a las solicitudes que no cumplen las indicaciones establecidas asciende a 182.593€.

13. SESGOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio realizado en la OSI Araba no realiza un muestreo poblacional, entre los sesgos se encuentran las razones que indican la determinación analítica en el sujeto, es decir, la previa sospecha de una deficiencia de vitamina D secundaria a factores de riesgo, patología de base establecida o tratamiento en un sujeto. El hecho de que la base de datos recoja las muestras de los sujetos que hayan obtenido al menos una determinación sérica de calcifediol durante 2019-2020, condiciona la interpretación de los resultados por no ser representativa de la población general. Cabe la posibilidad de sobreestimar la prevalencia de la vitamina D, no pudiendo extrapolar los resultados a toda la población de la OSI Araba. En esta línea, no se ha tenido acceso a bases de datos de medicina privada por lo que este tipo de pacientes queda excluido, si bien en el área poblacional correspondiente al laboratorio de la OSI Araba la mayoría de asistencia sanitaria está prestada por el sector público. Así mismo, pese a no

pertenecer a la OSI Araba la muestra incluirá pacientes de Alto Deba por asistir a los servicios de CCEE en Álava.

En este contexto, la asignación automática de un diagnóstico principal por el sistema de recogida de datos, la diversidad en la transcripción de un mismo diagnóstico y la necesidad de descartar 4.490 determinaciones por estar registradas como Notas, Actividades Programadas u Hojas de Evolución, condicionan que la base de datos pueda no reflejar el contexto médico real en el que se decidió realizar la solicitud de la determinación sérica de calcifediol. Todo ello dificulta la aproximación objetiva de la adecuación de las solicitudes con los criterios establecidos.

Finalmente, la obtención de los datos en dos bases diferentes, una en relación a las determinaciones séricas y la segunda en relación a la suplementación, imposibilitan responder a la prevalencia de suplementación con vitamina D y su coste, establecer una asociación entre las concentraciones séricas de calcifediol y su mejoría tras la suplementación, así como establecer la asociación entre la presentación farmacéutica y los casos de intoxicación.

14. CONCLUSIÓN

Los resultados del estudio descriptivo transversal reflejan la alta prevalencia de hipovitaminosis D. El 65,1% de las determinaciones séricas de calcifediol incluidas en el estudio no alcanzan concentraciones séricas óptimas ($>30\text{ng/ml}$), presentando en el 39,55% de las determinaciones concentraciones deficientes ($<20\text{ng/ml}$) y en el 25,55% de las determinaciones insuficientes ($21\text{-}29\text{ng/ml}$). Las concentraciones séricas subóptimas se observan en ambos sexos y en cualquier grupo de edad, si bien se observan concentraciones inferiores en hombres y en los grupos extremos de edad <35 años o >75 años. Las determinaciones analizadas confirman la fluctuación del número total de determinaciones, así como de los niveles séricos de calcifediol de los mismos de carácter estacional, presentando así menos determinaciones y concentraciones superiores los meses de verano-otoño.

Confirmando la existencia de casos graves de hipercalcemia secundarios a suplementación con vitamina D publicados por AEMPS, la muestra presenta 1.206 determinaciones con concentraciones séricas $>60\text{ng/ml}$ alcanzando en 43

determinaciones niveles tóxicos $>150\text{ng/ml}$, recalcando así la importancia de una correcta dosificación y pauta de administración. En este contexto, los resultados del número de determinaciones por identificador orientan como posible factor de riesgo la escasez del seguimiento de las concentraciones séricas de los sujetos obteniendo en el 75% de los identificadores 1 o 2 determinaciones, siendo tan solo el 25 % de la muestra la que presentaba un seguimiento de las concentraciones séricas a largo plazo.

Al análisis por separado de ambos periodos de actividad objetiva un ligero incremento del número de determinaciones, sin reflejar una clara influencia del posible efecto inmunomodulador de la vitamina D en el curso de la infección por COVID-19 propuesto en numerosos estudios a nivel mundial.

La procedencia de las solicitudes de calcifediol traduce que el seguimiento se realiza casi en la mitad de las ocasiones en Consultas Externas y en un tercio de los casos en los Centros de Salud. La adecuación de las determinaciones con los criterios de indicación establecidos se objetiva en el 35,81% de las determinaciones, confirmando la sospecha de la tendencia a una excesiva determinación analítica más allá de los contextos clínicos recomendados.

La valoración en conjunto de ambas partes del estudio, confirman el gran desconocimiento que existe en relación a los valores de referencia, indicación de determinación y suplementación de la vitamina D. El estudio se ha realizado siguiendo los valores de referencia de la Endocrine Society (valores óptimos $>30\text{ng/mL}$), sin embargo los resultados variarían si se hubiesen establecido los criterios de IOM (valores óptimos $>20\text{ng/mL}$), en él la prevalencia de hipovitaminosis D descendería en un 28,13%. En esta línea, los valores de referencia condicionan la actitud terapéutica a obtener, quedando en manos del profesional la elección de iniciar suplementación o no en las determinaciones con valores entre 20-30ng/mL. En este contexto, sería recomendable revisar de manera conjunta los criterios de indicación y añadir en su caso los contextos clínicos en los que por experiencia profesional se observan alteraciones del metabolismo fosfocálcico o de vitamina D, y crear un formulario de solicitud que reduzca las determinaciones analíticas de vitamina D acoplados a otros preformados fuera de las indicaciones, favoreciendo así la corrección del gasto económico innecesario.

Por otro lado, alarman el número de determinaciones séricas en rango de sobredosificación e intoxicación, siendo interesante no solo revisar las recomendaciones emitidas por AEMPS sino favorecer el seguimiento seriado de las concentraciones séricas según las recomendaciones cada 4 meses hasta ajustar la dosis como intervenciones en la prevención de hipercalcemia.

Por todo ello, sería interesante realizar un estudio poblacional de la OSI Araba que incluyera también la población sin factores de riesgo de deficiencia de vitamina D, que permitiera evaluar una prevalencia más objetiva de hipovitaminosis D en la población, una recogida reglada del contexto clínico de su solicitud, forma farmacéutica, dosificación y seguimiento de las concentraciones séricas tras suplementación que permitieran dar una respuesta a los objetivos sin esclarecer.

15. BIBLIOGRAFÍA

1. Información fármaco terapéutica de la Comarca. Vitamina D: Evidencias y Controversias. INFAC. 2012;20(2).
2. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. El déficit de vitamina D. SEEN. 2021.
3. Información fármaco terapéutica de la Comarca. Vitamina D en adultos: ¿Está sobrevalorada? INFAC. 2020.
4. Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;1-13.
5. Getachew B, Tizabi Y. Vitamin D and COVID-19: Role of ACE2, age, gender, and ethnicity. *J Med Virol*. 2021;93(9):5285-94.
6. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1498-513.
7. Kumar R, Rathi H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res*. 2021;292:198235.
8. Charoengam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020;12(7):E2097.
9. Siddiqui M, Manansala JS, Abdulrahman HA, Nasrallah GK, Smatti MK, Younes N, et al. Immune Modulatory Effects of Vitamin D on Viral Infections. *Nutrients*. 2020;12(9):E2879.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
11. Kazemi A, Mohammadi V, Aghababae SK, Golzarand M, Clark CCT, Babajafari S. Association of Vitamin D Status with SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2021;12(5):1636-58.
12. Rodríguez García M, Gómez Alonso C, Cannata Andía JB, Martínez Morillo E, Gómez Huertas E. Suficiencia e insuficiencia de vitamina D: efecto de la administración de calcidiol sobre la PTH en pacientes con trasplante renal. *Nefrología*. 2009;2(2):18-24.
13. Menshawey E, Menshawey R, Nabeh OA. Shedding light on vitamin D: the shared mechanistic and pathophysiological role between hypovitaminosis D and COVID-19 risk factors and complications. *Inflammopharmacology*. 2021;29(4):1017-31.

14. González Casaus MRL. Nefrología al día. Vitamina D en la Enfermedad Renal Crónica. [citado 14 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-vitamina-d-enfermedad-renal-cronica-84>
15. Elsevier, Elsevier G. Metabolismo-funciones- toxicidad y estados deficitarios de la vitamina D [Internet]. Elsevier Connect. [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/metabolismo-funciones-toxicidad-y-estados-deficitarios-de-la-vitamina-d>
16. Ibrík O, Samon R, Roda A, Roca R, González JC, Viladoms J, et al. Sarcoidosis: diagnóstico a partir del estudio de insuficiencia renal e hipercalcemia. *Nefrología*. 2011;31(3):371-2.
17. Plan Director de la Red de Diagnóstico Biológico de Osakidetza. Indicaciones para la determinación de niveles séricos de vitamina D. Osakidetza. 2015.
18. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny RA, Quinton R, Rhodes J, et al. Preventing vitamin D deficiency during the COVID-19 pandemic: UK definitions of vitamin D sufficiency and recommended supplement dose are set too low. *Clin Med Lond Engl*. 2021;21(1):e48-51.
19. Calle Pascual AL, Torrejón MJ. La vitamina D y sus efectos «no clásicos». *Rev Esp Salud Pública*. 2012;86(5):453-9.
20. Holmøy T, Lindstrøm JC, Eriksen EF, Steffensen LH, Kampman MT. High dose vitamin D supplementation does not affect biochemical bone markers in multiple sclerosis – a randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2017;17(1):67.
21. Torres del Pliego E, Nogués Solán X. ¿Cómo utilizar la vitamina D y qué dosis de suplementación sería la más idónea para tener el mejor balance eficacia/seguridad? *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2014;6:1-4.
22. Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría. :3.
23. Ferreira AO, Polonini HC, Dijkers ECF. Postulated Adjuvant Therapeutic Strategies for COVID-19. *J Pers Med*. 2020;10(3):E80.
24. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Inserra F, Ferder L, Manucha W. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler*. 2020;32(6):267-77.
25. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.

26. Zhang J, McCullough PA, Tecson KM. Vitamin D deficiency in association with endothelial dysfunction: Implications for patients with COVID-19. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(3):339-44.
27. Mella_Niveles.pdf - Mario Mella Sousa: Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación Niveles de Evidencia Clínica y Grados de | Course Hero [Internet]. [citado 15 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.coursehero.com/file/67657546/Mella-Nivelespdf/>
28. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp.* 2014;92(2):82-8.
29. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;203:105751.
30. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong MF, et al. High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. *Nutrients.* 2020;12(12):E3799.
31. Sulli A, Gotelli E, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, et al. Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients.* 2021;13(3):717.
32. AlSafar H, Grant WB, Hijazi R, Uddin M, Alkaabi N, Tay G, et al. COVID-19 Disease Severity and Death in Relation to Vitamin D Status among SARS-CoV-2-Positive UAE Residents. *Nutrients.* 2021;13(5):1714.
33. Annweiler C, Beaudenon M, Simon R, Guenet M, Otekpo M, Célarier T, et al. Vitamin D supplementation prior to or during COVID-19 associated with better 3-month survival in geriatric patients: Extension phase of the GERIA-COVID study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021;213:105958.
34. Alcala-Diaz JF, Limia-Perez L, Gomez-Huelgas R, Martin-Escalante MD, Cortes-Rodriguez B, Zambrana-Garcia JL, et al. Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study. *Nutrients.* 2021;13(6):1760.
35. Lakkireddy M, Gadiga SG, Malathi RD, Karra ML, Raju ISSVPM, Ragini null, et al. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. *Sci Rep.* 2021;11(1):10641.
36. Sabico S, Enani MA, Sheshah E, Aljohani NJ, Aldisi DA, Alotaibi NH, 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(7):2170.

37. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, 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):1053-60.
38. Crafa A, Cannarella R, Condorelli RA, Mongioi LM, Barbagallo F, Aversa A, et al. Influence of 25-hydroxy-cholecalciferol levels on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;37:100967.
39. Kaya MO, Pamukçu E, Yakar B. The role of vitamin D deficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Health*. 2021;43:e2021074.
40. Teshome A, Adane A, Girma B, Mekonnen ZA. The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2021;9:624559.
41. Szarpak L, Rafique Z, Gasecka A, Chirico F, Gawel W, Hernik J, et al. A systematic review and meta-analysis of effect of vitamin D levels on the incidence of COVID-19. *Cardiol J*. 2021;28(5):647-54.
42. Petrelli F, Luciani A, Perego G, Dognini G, Colombelli PL, Ghidini A. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;211:105883.
43. Akbar MR, Wibowo A, Pranata R, Setiabudiawan B. Low Serum 25-hydroxyvitamin D (Vitamin D) Level Is Associated With Susceptibility to COVID-19, Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2021;8:660420.
44. Borsche L, Glauner B, von Mendel J. COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(10):3596.
45. Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2021;114(3):175-81.
46. Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2021;104:58-64.
47. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(5):276-92.
48. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*. 2020;13(10):1373-80.

49. Wang Z, Joshi A, Leopold K, Jackson S, Christensen S, Nayfeh T, et al. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;
50. Pal R, Banerjee M, Bhadada SK, Shetty AJ, Singh B, Vyas A. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2021;
51. Ghasemian R, Shamshirian A, Heydari K, Malekan M, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, et al. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14675.
52. Oscanoa TJ, Amado J, Vidal X, Laird E, Ghashut RA, Romero-Ortuno R. The relationship between the severity and mortality of SARS-CoV-2 infection and 25-hydroxyvitamin D concentration - a metaanalysis. *Adv Respir Med*. 2021;89(2):145-57.
53. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and VItamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2021;119:154753.
54. Rawat D, Roy A, Maitra S, Shankar V, Khanna P, Baidya DK. Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(4):102189.
55. Chen J, Mei K, Xie L, Yuan P, Ma J, Yu P, et al. Low vitamin D levels do not aggravate COVID-19 risk or death, and vitamin D supplementation does not improve outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and GRADE assessment of cohort studies and RCTs. *Nutr J*. 2021;20(1):89.
56. 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.
57. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014;111(1):23-45.
58. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Vitamin D deficiency in Spain: reality or myth? *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2014;6:5-10.
59. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64:7-14.
60. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):E988.

61. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 2020;12(11):E3361.
62. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog*. 2020;16(9):e1008874.
63. Iddir M, Brito A, Dingeo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*. 2020;12(6):E1562.
64. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(8):2358.
65. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021;143:1-9.
66. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, Jessop ZM, Tarassoli SP, Dobbs TD, et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients*. 2020;12(9):E2550.
67. Boulkrane MS, Ilina V, Melchakov R, Fedotova J, Drago F, Gozzo L, et al. COVID-19 Disease and Vitamin D: A Mini-Review. *Front Pharmacol*. 2020;11:604579.
68. Yisak H, Ewunetei A, Kefale B, Mamuye M, Teshome F, Ambaw B, et al. Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:31-8.
69. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RA. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity - plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J Intern Med*. 2021;289(1):97-115.
70. Farid N, Rola N, Koch EAT, Nakhoul N. Active vitamin D supplementation and COVID-19 infections: review. *Ir J Med Sci*. 2021;190(4):1271-4.
71. Hadizadeh F. Supplementation with vitamin D in the COVID-19 pandemic? *Nutr Rev*. 2021;79(2):200-8.
72. Murdaca G, Pioggia G, Negrini S. Vitamin D and Covid-19: an update on evidence and potential therapeutic implications. *Clin Mol Allergy CMA*. 2020;18(1):23.
73. Malek Mahdavi A. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID-19. *Rev Med Virol*. 2020;30(5):e2119.

74. Chandran M, Chan Maung A, Mithal A, Parameswaran R. Vitamin D in COVID - 19: Dousing the fire or averting the storm? – A perspective from the Asia-Pacific. *Osteoporos Sarcopenia*. 2020;6(3):97-105.
75. Benskin LL. A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19 Risk and Severity Is Increased in Vitamin D Deficiency. *Front Public Health*. 2020;8:513.
76. Verdoia M, De Luca G. Potential role of hypovitaminosis D and vitamin D supplementation during COVID-19 pandemic. *QJM Int J Med*. 2020;hcaa234.
77. Quesada-Gomez JM, Entrenas-Castillo M, Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised Ms SBMB 2020_166. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;202:105719.
78. Balla M, Merugu GP, Konala VM, Sangani V, Kondakindi H, Pokal M, et al. Back to basics: review on vitamin D and respiratory viral infections including COVID-19. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020;10(6):529-36.
79. COVID-19 rapid guideline: vitamin D [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 [citado 5 de enero de 2022]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566063/>
80. Santaolalla A, Beckmann K, Kibaru J, Josephs D, Van Hemelrijck M, Irshad S. Association Between Vitamin D and Novel SARS-CoV-2 Respiratory Dysfunction - A Scoping Review of Current Evidence and Its Implication for COVID-19 Pandemic. *Front Physiol*. 2020;11:564387.
81. Isaia G, Medico E. Associations between hypovitaminosis D and COVID-19: a narrative review. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(9):1879-81.
82. Kloc M, Ghobrial RM, Lipińska-Opałka A, Wawrzyniak A, Zdanowski R, Kalicki B, et al. Effects of vitamin D on macrophages and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) hyperinflammatory response in the lungs of COVID-19 patients. *Cell Immunol*. 2021;360:104259.
83. Abraham J, Dowling K, Florentine S. Can Optimum Solar Radiation Exposure or Supplemented Vitamin D Intake Reduce the Severity of COVID-19 Symptoms? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):E740.
84. Ferder L, Martín Giménez VM, Inserra F, Tajer C, Antonietti L, Mariani J, et al. Vitamin D supplementation as a rational pharmacological approach in the COVID-19 pandemic. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(6):L941-8.
85. Kalia V, Studzinski GP, Sarkar S. Role of vitamin D in regulating COVID-19 severity-An immunological perspective. *J Leukoc Biol*. 2021;110(4):809-19.

86. Kohlmeier M. Avoidance of vitamin D deficiency to slow the COVID-19 pandemic. *BMJ Nutr Prev Health*. 2020;3(1):67-73.
87. Khan AH, Nasir N, Nasir N, Maha Q, Rehman R. Vitamin D and COVID-19: is there a role? *J Diabetes Metab Disord*. 2021;1-8.
88. Charoengam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and Its Potential Benefit for the COVID-19 Pandemic. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2021;27(5):484-93.
89. Hetta HF, Muhammad K, El-Masry EA, Taha AE, Ahmed EA, Phares C, et al. The interplay between vitamin D and COVID-19: protective or bystander? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(4):2131-45.
90. Raisi-Estabragh Z, Martineau AR, Curtis EM, Moon RJ, Darling A, Lanham-New S, et al. Vitamin D and coronavirus disease 2019 (COVID-19): rapid evidence review. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(7):2031-41.
91. Banerjee A, Ganguly U, Saha S, Chakrabarti S, Saini RV, Rawal RK, et al. Vitamin D and immuno-pathology of COVID-19: many interactions but uncertain therapeutic benefits. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(10):1245-58.
92. Lahoor Basha S, Suresh S, Ashok Reddy VV, Surya Teja SP. Is the shielding effect of cholecalciferol in SARS CoV-2 infection dependable? An evidence based unraveling. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021;9:326-31.
93. Dramé M, Cofais C, Hentzien M, Proye E, Coulibaly PS, Demoustier-Tampère D, et al. Relation between Vitamin D and COVID-19 in Aged People: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;13(4):1339.
94. Ghelani D, Alesi S, Mousa A. Vitamin D and COVID-19: An Overview of Recent Evidence. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10559.
95. Taha R, Abureesh S, Alghamdi S, Hassan RY, Cheikh MM, Bagabir RA, et al. The Relationship Between Vitamin D and Infections Including COVID-19: Any Hopes? *Int J Gen Med*. 2021;14:3849-70.
96. Sengupta T, Majumder R, Majumder S. Role of vitamin D in treating COVID-19-associated coagulopathy: problems and perspectives. *Mol Cell Biochem*. 2021;1-7.
97. Bui L, Zhu Z, Hawkins S, Cortez-Resendiz A, Bellon A. Vitamin D regulation of the immune system and its implications for COVID-19: A mini review. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211014070.
98. Brenner H. Vitamin D Supplementation to Prevent COVID-19 Infections and Deaths-Accumulating Evidence from Epidemiological and Intervention Studies Calls for Immediate Action. *Nutrients*. 2021;13(2):411.

99. Paiz N, Alonso P, Portillo AL. Vitamin D Status: Can It Affect the Risk of Infection and the Severity of COVID-19 Symptoms? *Curr Trop Med Rep.* 2021;1-8.
100. Grove A, Osokogu O, Al-Khudairy L, Mehrabian A, Zanganeh M, Brown A, et al. Association between vitamin D supplementation or serum vitamin D level and susceptibility to SARS-CoV-2 infection or COVID-19 including clinical course, morbidity and mortality outcomes? A systematic review. *BMJ Open.*2021;11(5):e043737.
101. Ul Afshan F, Nissar B, Chowdri NA, Ganai BA. Relevance of vitamin D3 in COVID-19 infection. *Gene Rep.* 2021;24:101270.
102. da Rocha AP, Atallah AN, Aldrighi JM, Pires ALR, Dos Santos Puga ME, Pinto ACPN. Insufficient evidence for vitamin D use in COVID-19: A rapid systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14649.
103. Peng MY, Liu WC, Zheng JQ, Lu CL, Hou YC, Zheng CM, et al. Immunological Aspects of SARS-CoV-2 Infection and the Putative Beneficial Role of Vitamin-D. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5251.
104. Bandeira L, Lazaretti-Castro M, Binkley N. Clinical aspects of SARS-CoV-2 infection and vitamin D: COVID-19 and the endocrine system: special issue for reviews in endocrine and metabolic disorders (Felipe Casaneuva, Editor in Chief) A. Giustina and JP Bilezikian, Guest Editors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;
105. Corrao S, Mallaci Bocchio R, Lo Monaco M, Natoli G, Cavezzi A, Troiani E, et al. Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc. *Nutrients.* 2021;13(4):1261.
106. Brito DTM, Ribeiro LHC, Daltro CH da C, Silva R de B. The possible benefits of vitamin D in COVID-19. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2021;91-92:111356.
107. Speakman LL, Michienzi SM, Badowski ME. Vitamins, supplements and COVID-19: a review of currently available evidence. *Drugs Context.* 2021;10:2021-6-2.
108. Ulivieri FM, Banfi G, Camozzi V, Colao A, Formenti AM, Frara S, et al. Vitamin D in the Covid-19 era: a review with recommendations from a G.I.O.S.E.G. expert panel. *Endocrine.* 2021;72(3):597-603.
109. Chagas SCC, Moreira FSM, Barbosa ICF, Leal Júnior O de S, Leal LB, Santana DP de. Critical analysis on the use of cholecalciferol as a COVID-19 intervention: a narrative review. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med.* 2021;139(1):81-7.
110. Turrubiates-Hernández FJ, Sánchez-Zuno GA, González-Estevez G, Hernández-Bello J, Macedo-Ojeda G, Muñoz-Valle JF. Potential immunomodulatory effects of vitamin D in the prevention of severe coronavirus disease 2019: An ally for Latin America (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47(4):32.

16. ANEXOS

16.1. ANEXO 1: CRITERIOS DE INDICACIÓN PARA LA DETERMINACIÓN SÉRICA DE CALCIFEROL O COLECALCIFEROL

Población	Indicación de determinación de 25-hidroxivitamina D ₃ o calciferol	Determinación pre/post suplementación
Población con enfermedades relacionadas con el metabolismo de la vitamina D	<p>La determinación está indicada en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad renal crónica - Enfermedad hepática crónica - Osteoporosis, osteopenia u osteomalacia - Síndromes con Malabsorción de cualquier causa (Fibrosis quística, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Enteritis por radiación, cirugía bariátrica) - Hipo o hipercalcemia/ hiperfosfatemia - Hipo o hiperparatiroidismo - Niveles altos de Fosfatasa alcalina sérica inexplicables - Fármacos que interfieran en la absorción y/o metabolismo de la vitamina D: Glucocorticoides, TARGA, Antifúngicos (ketoconazol) Carbamazepina, Cimetidina Colesteramina, Colestipol, Diuréticos tiazídicos, Fenitoína, Fenobarbital y Valproato. - Pacientes tomando dosis altas de vitamina D (> 2000 UI/ día) durante > 6 meses o que presenten síntomas sugerentes de toxicidad a vitamina D. - Fracturas no traumáticas y caídas de repetición - Mujeres embarazadas y lactantes - Trastornos granulomatosos: sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, coccidiomicosis, beriliosis - Algunos linfomas 	Sí es adecuado realizar determinaciones cada 4 meses hasta ajustar la dosis
Población sin enfermedades relacionadas con el metabolismo de la vitamina D	<p>Población general con alto riesgo de déficit de vitamina D, no está indicada su determinación.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Piel morena - IMC>30 - Hospitalizaciones reiteradas y/o prolongadas - Ancianos polimedicados y/o institucionalizados, especialmente si tienen limitación de movilidad <p>Población general sin factores de riesgo, no está indicada su determinación.</p>	No está indicada la determinación previa de los niveles basales de 25(OH)D previa a la suplementación.
Población	Indicación de determinación de 1,25-dihidroxivitamina D ₃ o coledalciferol	
Población muy restringida	Sospecha anomalía de 1-alfa-hidroxilasa (afectación tubular renal en estadios 4-5 de ERC), trastornos adquiridos del metabolismo de vitamina D y fosfato	

16.2. ANEXO 2: FORMAS FARMACEUTICAS DE VITAMINA D DISPONIBLES

Presentaciones farmacéuticas disponibles de calcifediol o colecalciferol(3)

(Equivalencias: colecalciferol: 100 UI=2,5 mcg; calcifediol: 100 UI=1,66 mcg)

Nombre comercial	Principio activo	Contenido en vitamina D	Pauta habitual
<u>Presentaciones de vitamina D autorizadas en adolescentes y adultos</u>			
Deltius® 10.000 UI/ml gotas	Colecalciferol (D ₃)	1 ml=10.000 UI 1 gota=200 UI	Diaria
Vitamina D3 Kern Pharma® 2.000 UI/ml gotas	Colecalciferol (D ₃)	3 gotas≈0,1 ml=200 UI	Diaria
Benferol mensual® 25.000 UI cáps.	Colecalciferol (D ₃)	1 cáps.=25.000 UI	Semanal/Mensual
Colecalciferol Rovi® 30.000 UI comp.	Colecalciferol (D ₃)	1 comp.=30.000 UI	Semanal/Mensual
Deltius® 25.000 UI cáps. 25.000 UI/frasco unidosis 2,5 ml sol oral	Colecalciferol (D ₃)	1 cáps.=25.000 UI 1 frasco=25.000 UI	Semanal/Mensual
Thorens® 25.000 UI cáps. 25.000 UI/frasco unidosis 2,5 ml sol oral	Colecalciferol (D ₃)	1 cáps.=25.000 UI 1 frasco=25.000 UI	Semanal/Mensual
Videsil® 25.000 UI amp. sol oral	Colecalciferol (D ₃)	1 amp.=1 ml=25.000 UI	Semanal/Mensual
Benferol choque® 50.000 UI cáps	Colecalciferol (D ₃)	1 cáps.=50.000 UI	Dosis única (de carga o choque)
Videsil® 50.000 UI amp. sol oral	Colecalciferol (D ₃)	1 amp.=1 ml=50.000 UI	Dosis única (de carga o choque)
Hidroferol ® 0,1 mg/ml gotas	Calcifediol	1 gota=240 UI=4 mcg 1 ml≈25 gotas=6.000 UI=100 mcg	Diaria
Hidroferol® 0,266 mg cáps. o amp. sol oral	Calcifediol	1 cáps.≈16.000 UI=266 mcg	Mensual
Hidroferol choque® 3 g sol oral	Calcifediol	1 amp.=180.000 UI=3.000 mcg	Dosis única (de carga o choque)
<u>Presentaciones de vitamina D autorizadas en pediatría</u>			
Deltius ® 10.000UI/ml gotas	Colecalciferol (D ₃)	1ml=10.000UI 1 gota=200 UI	Diaria
Vitamina D3 Kern Pharma® 2.000 UI/ml gotas	Colecalciferol (D ₃)	3 gotas≈0,1 ml=200 UI	Diaria
Videsil® 25.000 UI amp solución oral	Colecalciferol (D ₃)	1 amp=1 ml= 25.000 UI	0-1 año 1 amp/cada 8 sem 1-12 años 1 amp/cada 6 sem
Hidroferol® 0,1 mg/ml gotas	Calcifediol	1gota=4 mcg=240 UI 1 ml≈25 gotas=100 mcg=6.000 UI	Diaria

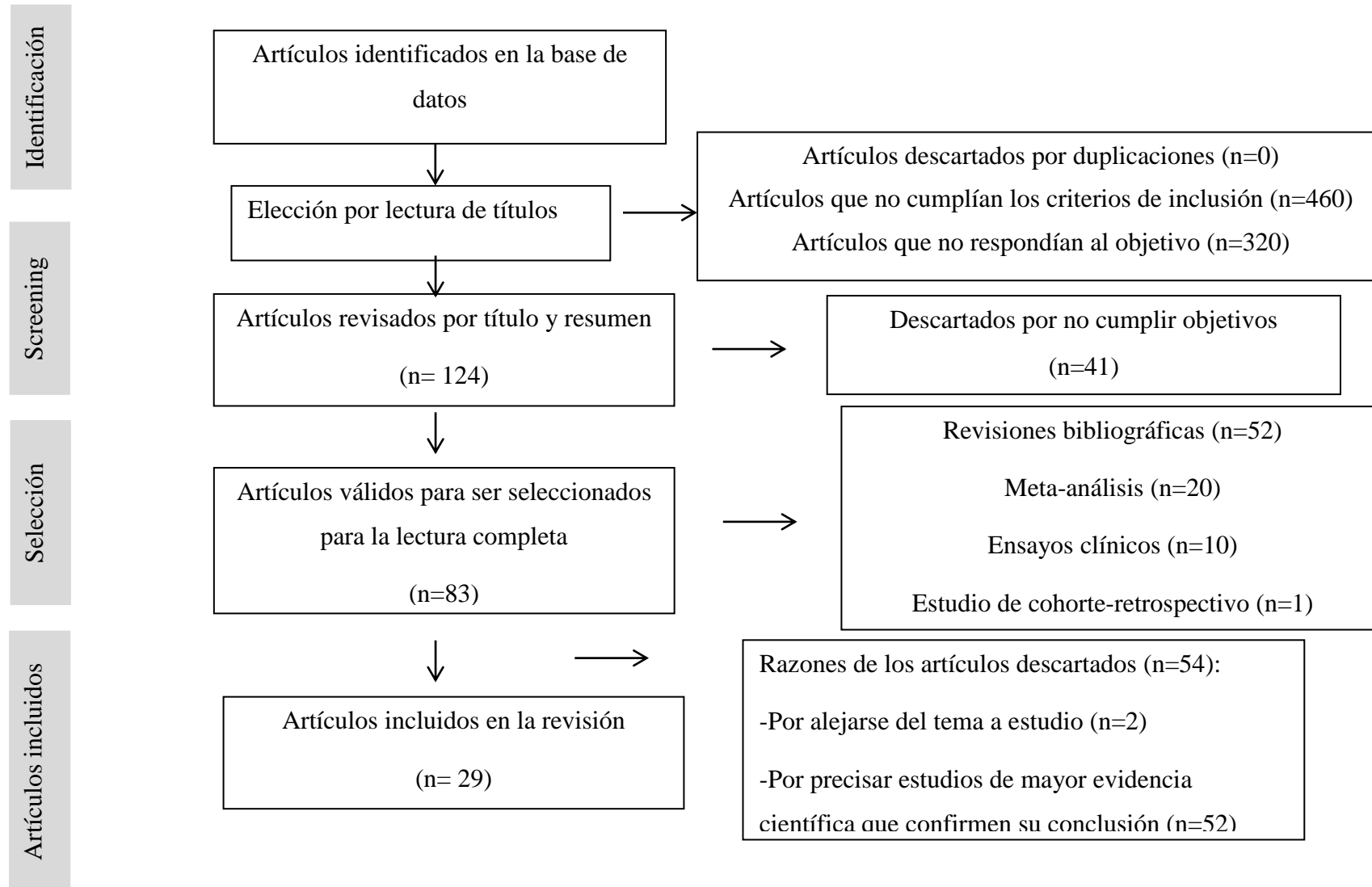
Presentaciones farmacéuticas disponibles de vitamina D en combinación con calcio (3)

Nombre comercial	Principio activo	Dosis (calcio/vitamina D)	Forma farmacéutica
Ideos®, Mastical D®, Ostine®	Colecalciferol y Calcio carbonato	500 mg/400 UI	Comp. masticables
Calcial D®, Calcio D Isdin®, Calcio/ Vitamina D3 Aristo®, Calcio/Vitamina D3 Kern Pharma®, Carbocal D®, Cimascal D Forte®, Disnal®, Natecal D®, Veriscal D®	Colecalciferol y Calcio carbonato	600 mg/400 UI	Comp. masticables
Cimascal D Forte Flas®, Natecal D Flas®	Colecalciferol y Calcio carbonato	600 mg/400 UI	Comp. bucodispersables
Osvical D®	Colecalciferol y Calcio carbonato	600 mg/400 UI	Gránulos efervescentes
Bonesil D Flas®, Veriscal Flas® Carbonato cálcico/colecalciferol Normon®	Colecalciferol y Calcio carbonato	1.500 mg/400 UI	Comp. Bucodispersables Comp. masticables
Mastical D®	Colecalciferol y Calcio carbonato	500 mg/800 UI	Comp. masticables
Mastical D Unidia®	Colecalciferol y Calcio carbonato	1.000 mg/800 UI	Comp. masticables
Adiaval®, Calcio/Vitamina D3 Sandoz®, Calcio/Vitamina D3 Rovi®, Calcio/Vitamina D3 Rovi®, Calciumosteo D®, Calodis®, Ideos Unidia®	Colecalciferol y Calcio carbonato	1.000 mg/880 UI	Comp. masticables
Calcio/Vitamina D3 Rovi®, Ideos Forte®, Mastical D®, Micaldeos®	Colecalciferol y Calcio carbonato	500 mg/1.000 UI	Comp. masticables
Cadelius®, Demilos®, Osmille D®	Colecalciferol y Calcio carbonato	600 mg/1.000 UI	Comp. bucodispersables

16.3. ANEXO 3: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOCIEDAD ENDOCRINA, SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D (10)

Población	Pacientes en riesgo de deficiencia de vitamina D			Pacientes con deficiencia de vitamina D establecida
	Requerimiento diario	Para mantener >30ng/ml	Límite máximo tolerable	
0-1 años	400 UI/d	Al menos 1000 UI	0-6 meses 1000 UI/d 6 meses-1 año 1500 UI/d	-2000UI/día o 50.000 UI/semanal Vit D ₂ o D ₃ al menos 6 semanas para alcanzar niveles séricos de 25(OH)D >30ng/mL -Terapia de mantenimiento de 400-1000 UI/día
1-18 años	600 UI/d	Al menos 1000 UI	1-3 años 2500 UI/d 4-8 años 3000 UI/d >8 años 4000 UI/d	-2000UI/día o 50.000 UI/semanal Vit D ₂ o D ₃ al menos 6 semanas para alcanzar niveles séricos de 25(OH)D >30ng/mL -Terapia de mantenimiento de 600-1000 UI/día
19-50 años	600 UI/d	Al menos 1500-2000 UI	4000 UI/día	-6000UI/día o 50.000 UI/semanal Vit D ₂ o D ₃ al menos 8 semanas para alcanzar niveles séricos de 25(OH)D >30ng/mL
>50 años	600-800 UI/d	Al menos 1500-2000 UI	4000 UI/día	-Terapia de mantenimiento de 1500-2000 UI/día
Embarazo o lactancia	600 IU/d	Al menos 1500-2000 UI	-----	-----
Obesidad o	x2 o x3 req. por edad	-----	-----	
Anticonvulsivante o	x2 o x3 req. por edad	-----	-----	La dosis debe aumentarse 2-3 veces (al menos 6000-10,000UI/d)
Glucocorticoide o	x2 o x3 req. por edad	-----	-----	
Antifúngico (ketoconazol)	x2 o x3 req. por edad	-----	-----	
TARGA	x2 o x3 req. por edad	-----	-----	
Hiperparatiroidismo y deficiencia de vitamina D	-----	-----	-----	Se recomienda tratamiento con vitamina D. Debido al riesgo de hipercalcemia, se debe realizar monitorización de los niveles séricos de calcio.

16.4. ANEXO 4.FLUJOGRAMA



16.5. ANEXO 5. RESUMEN DE LECTURA DE REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS POR ABSTRACT

Nº	Autor	Referencia	Tipo de estudio	Relación deficiencia de vitamina D con severidad/mortalidad por SARS-CoV-2	Efectividad	Necesidad de evidencia clínica	Nivel de evidencia
1	Grant W. et al	(60)	Revisión bibliográfica	-	Sí (+/-)	Sí	5
2	Mercola J. et al	(61)	Revisión bibliográfica	-	Sí (+/-)	Sí	5
3	Mohan M. et al.	(62)	Revisión bibliográfica	-	Sí (+/-)	Sí	5
4	Iddir M. et al.	(63)	Revisión bibliográfica	-	Sí (++)	-	5
5	Alexander J. et al.	(64)	Revisión bibliográfica	-	Sí (++)	-	5
6	Shakoor H. et al.	(65)	Revisión bibliográfica	-	No	-	5
7	Jovic T. et al.	(66)	Revisión bibliográfica	-	Sí (++)	Sí	5
8	Boulkrane M. et al.	(67)	Revisión bibliográfica	-	Sí (++)	-	5
9	Yisak H. et al.	(68)	Revisión sistemática	Sí (++)	-	-	3a
10	Rhodes J. et al.	(69)	Revisión bibliográfica	Sí (++)	Sí (++)	-	5
11	Farid N. et al.	(70)	Revisión bibliográfica	-	-	-	5
12	Hadizadeh F. et al.	(71)	Revisión bibliográfica	-	No	-	5
13	Murdaca G. et al.	(72)	Revisión bibliográfica	-	Sí (influenza y VIH)	Sí	5
14	Mahdavi A. et al.	(73)	Revisión bibliográfica	-	Sí (++)	-	5
15	Chandran M. et al.	(74)	Revisión bibliográfica	-	-	-	5
16	Benskin L. et al.	(75)	Revisión bibliográfica	-	Sí (++)	-	5
17	Annweiler C. et al.	(33)	Revisión bibliográfica	-	Sí (+/-)	Sí	5
18	Verdoia M. et al.	(76)	Revisión bibliográfica	-	-	-	5
19	Quesada-Gomez J.M. et al.	(77)	Revisión bibliográfica	-	Sí (++)	-	5

Nº	Autor	Referencia	Tipo de estudio	Relación deficiencia de vitamina D con severidad/mortalidad por SARS-CoV-2	Efectividad	Necesidad de evidencia clínica	Nivel de evidencia
20	Balla M. et al.	(78)	Revisión bibliográfica		Sí (++)	Sí	5
21	NICE	(79)	Revisión bibliográfica	-	Sí (++)	-	5
22	Santaolalla A. et al.	(80)	Revisión bibliográfica	-	Sí (+/-)	Sí	5
23	Isaia G. et al.	(81)	Revisión bibliográfica	-	Sí (+/-)	Sí	5
24	Kloc M. et al.	(82)	Revisión bibliográfica	-	+/-	-	5
25	Abraham J. et al.	(83)	Revisión bibliográfica	-	Sí (++)	-	5
26	Ferder L. et al.	(84)	Revisión bibliográfica	-	-	-	5
27	Kalia V. et al.	(85)	Revisión bibliográfica		Sí (+/-)	Sí	5
28	Kohlmeier M. et al.	(86)	Revisión bibliográfica	Sí	Sí	-	5
29	Khan A. et al.	(87)	Revisión bibliográfica	-	-	-	5
30	Charoengam N. et al.	(88)	Revisión bibliográfica	-	Sí (++)	Sí	5
31	Hetta H. et al.	(89)	Revisión bibliográfica	-	Sí (++)	Sí	5
32	Raisi-Estabragh Z. et al.	(90)	Revisión bibliográfica	-	Sí (+/-)	Sí	5
33	Banerjee A. et al.	(91)	Revisión bibliográfica	-	Sí (+/-)	Sí	5
34	Basha S. et al.	(92)	Revisión bibliográfica	-	Sí (+/-)	Sí	5
35	Dramé M. et al.	(93)	Revisión bibliográfica	Sí	Sí (++)	-	5
36	Ghelani D. et al.	(94)	Revisión bibliográfica	Sí	Sí (++)	Sí	5
37	Taha R. et al.	(95)	Revisión bibliográfica	Sí	Sí (++)		5
38	Sengupta T. et al.	(96)	Revisión bibliográfica	-	Sí (++)	Sí	5
39	Bui L. et al.	(97)	Revisión bibliográfica	-	-	-	5
40	Brenner H. et al.	(98)	Revisión bibliográfica	-	Sí (++)	Sí	5

Nº	Autor	Referencia	Tipo de estudio	Relación deficiencia de vitamina D con severidad/mortalidad por SARS-CoV-2	Efectividad	Necesidad de evidencia clínica	Nivel de evidencia
41	Paiz N. et al.	(99)	Revisión bibliográfica	Sí	-	Sí	5
42	Grove A. et al.	(100)	Revisión sistemática	No	No	-	3a
43	Afshan F. et al.	(101)	Revisión bibliográfica	-	-	-	5
44	Da Rocha A. et al.	(102)	Revisión sistemática	-	Sí (+/-)	Sí	1
45	Peng M. et al.	(103)	Revisión bibliográfica	-	Sí (+/-)	Sí	5
46	Bandeira L. et al.	(104)	Revisión bibliográfica	-	-	-	5
47	Corrao S. et al.	(105)	Revisión sistemática	-	Sí (++)	-	1
48	Brito D. et al.	(106)	Revisión bibliográfica	-	-	-	5
49	Speakman L. et al.	(107)	Revisión bibliográfica	-	Sí	-	5
50	Ulivieri F. et al.	(108)	Revisión bibliográfica	-	-	-	5
51	Chagas S. et al.	(109)	Revisión bibliográfica	-	No	Sí	5
52	Turrubiates-Hernández F. et al	(110)	Revisión bibliográfica	-	-	-	5

16.6. ANEXO 6. LECTURA COMPLETA DE ENSAYOS CLÍNICOS

Nº	Autor, título, fecha, lugar,	Objetivo	Diseño	(n)	Resultados	Conclusión	N	G
1	<p>Castillo M. et al. (29)</p> <p><i>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</i></p> <p>2020, Hospital Universitario Reina Sofia, Córdoba, España</p>	<p>Evaluar el efecto del tratamiento de calcifediol en la tasa de admisión a UCI y mortalidad entre pacientes españoles hospitalizados por COVID-19</p>	<p>Todos los pacientes hospitalizados recibieron el tratamiento estándar para el COVID-19 (hidroxicloroquina 400mg/12h el día 1 y 200mg/12h los siguientes 5 días; azitromicina oral 500mg durante 5 días). Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en ratio 2 calcifediol : 1 control. El grupo intervención recibió 0,532mg de calcifediol oral. Este tratamiento se continuó con 0,266mg los días 3 y 7, y posteriormente semanalmente hasta ingreso en UCI o alta.</p>	76	<p>De los 50 pacientes tratados con calcifediol, 1 requirió ingreso en la UCI (2%), mientras que de los 26 no-tratados 13 ingresaron en la UCI (50%) p<0,001. El riesgo univariable estimado por Odds Ratio para los pacientes en la UCI con tratamiento de calcifediol contra los no tratados es de 0,02 (95% CI 0,002-0,17). Ninguno de los pacientes tratados con calcifediol fallecieron y fueron dados de alta sin ninguna complicación. De los 13 pacientes no-tratados con calcifediol que no precisaron UCI fueron dados de alta. Mientras que los 13 pacientes no tratados que ingresaron en la UCI, dos fallecieron y el resto fue dado de alta.</p>	<p>El estudio ha demostrado que la administración de dosis elevadas de calcifediol, reduce significativamente la necesidad de cuidados intensivos en pacientes hospitalizados por COVID-19. La suplementación de calcifediol parece ser eficaz en la reducción del riesgo de la enfermedad, pero se requieren ensayos clínicos que agrupen un tamaño muestral más grande y emparejado para lograr una respuesta definitiva.</p>	1b	A
2	<p>Lings. et al. (30)</p> <p><i>High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with covid-19: a cross-sectional multi-centre observational study</i></p> <p>2020, Tameside General Hospital, Manchester, Inglaterra</p>	<p>Determinar si la mortalidad por COVID-19 se ve afectada por los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D o el tratamiento con colecalciferol, y esclarecer cualquier predictor de mortalidad por COVID-19.</p>	<p>Pacientes >18 años, con COVID-19. Se determinaron niveles de 25(OH)D sin riesgo de insuficiencia o deficiencia (p ej, etnia no caucásica, ancianos, falta de exposición a la luz solar). Se incluyeron los niveles séricos de 25(OH)D hasta 12 semanas antes del ingreso con COVID-19 agudo si no se midieron durante la estancia hospitalaria. La suplementación con colecalciferol a dosis altas (≥ 280,000 UI hasta 7 semanas)</p>	986	<p>Del total de 986 participantes con COVID-19, 151 recibieron terapia de refuerzo con colecalciferol (16% del total). En el primer cohorte de 444 pacientes, la suplementación con colecalciferol se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad por COVID-19, tras el ajuste por posibles factores de confusión (Odds Ratio adj 0,13; IC del 95% (0,05-0,35), p<0,001). Este resultado se repitió en el cohorte de validación de 541 pacientes (Odds Ratio adj 0,38; IC del 95% (0,17-0,84); p=0,018).</p>	<p>El estudio observacional concluye que el tratamiento de refuerzo de colecalciferol, parece estar asociado con un riesgo reducido de mortalidad en pacientes agudos hospitalizados con COVID-19, independientemente de los niveles séricos iniciales de 25-hidroxivitamina D.</p>	1b	A

Nº	Autor, título, fecha, lugar,	Objetivo	Diseño	(n)	Resultados	Conclusión	N	G
3	Sulli A. et al. (31) <i>Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients</i> 2021, Universidad de Génova, Policlínica San Martino, Génova, Italia	Correlacionar las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D con los parámetros clínicos de afectación pulmonar, en pacientes ancianos hospitalizados por SARS-CoV-2.	—	65 (+) 65 (-)	Se determinaron niveles séricos de vitamina D significativamente más bajos en pacientes con COVID-19 que en el grupo control (mediana 7,9 vs 16,3 ng/mL, p=0,001). Se observó correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles séricos de vitamina D y PaCO ₂ (p=0,03), SO ₂ (p=0,05), PaCO ₂ /FiO ₂ (p=0,02). Sin embargo, se observó una correlación negativa estadísticamente significativa entre los niveles séricos de vitamina D y dímero D (p=0,04), PCR (p=0,04) y el % de oxígeno de una máscara de venturi (p=0,04). Dicha correlación negativa se observó también en la gravedad de la afectación pulmonar radiológica por TAC, encontrándose los niveles de vitamina D significativamente más bajos en pacientes con COVID-19 con consolidaciones pulmonares múltiples (p=0,0001) o difusas/afectación intersticial grave en comparación con aquellos con afectación leve (p=0,05). Así mismo, se determinaron niveles significativamente más bajos de vitamina D en pacientes ancianos con COVID-19 que fallecieron durante la hospitalización en (mediana 3 vs 8,4 ng/mL, p=0,046)	El estudio confirma que la deficiencia de vitamina D es asociado a un mayor deterioro de la función pulmonar, mayor duración de la enfermedad y mayor riesgo de muerte en pacientes mayores con COVID-19. Asimismo, se considera que la determinación de niveles bajos de vitamina D en pacientes jóvenes con menor comorbilidad demuestra que la vitamina D es un factor de riesgo crucial a cualquier edad.	1b	A

Nº	Autor, título, fecha, lugar,	Objetivo	Diseño	(n)	Resultados	Conclusión	N	G
4	AlSafar H. et al. (32) <i>COVID-19 Disease Severity and Death in Relation to Vitamin D Status among SARS-CoV-2-Positive UAE Residents</i> 2021, Khalifa University of Science and Technology, Abu Dabi y Dubai, Emiratos Árabes Unidos	Examinar la relación entre los niveles de vitamina D y la severidad y mortalidad por COVID-19 en la población multiétnica de los Emiratos Árabes Unidos.	—	464	Alrededor del 59% de los pacientes incluidos que presentaban deficiencia de vitamina D tuvieron sintomatología severa por la infección de COVID-19. El 33,4% de la población a estudio tenía niveles óptimos de vitamina D, el resto presentaba deficiencia o deficiencia grave. El sexo de los pacientes no fue un factor de riesgo significativo, mientras que el tabaquismo y las comorbilidades perdieron la importancia del efecto tras el ajuste. Por el contrario, la edad destacó como un fuerte predictor independiente en ambos modelos 1 (OR = 1,08 (IC del 95%, 1,07, 1,10); p <0,001) y 2 (OR = 1,07 (IC del 95%, 1,06, 1,09); p <0,001). Niveles séricos de 25 (OH)D de <12 ng / ml en el modelo 1 (OR = 1,79 (IC del 95%, 1,21, 2,64); p = 0,003) y el modelo 2 (OR = 1,76 (IC del 95%, 1,19, 2,61) ; p = 0,005) se asociaron fuertemente con la gravedad de COVID-19. Los niveles séricos de 25 (OH)D <12 ng / ml fue el otro predictor significativo en el modelo ajustado, que se asociaron con un riesgo 2,55 veces mayor de muerte al ajustar por edad y sexo (OR = 2,55 (IC del 95%, 1,03, 6,33); p = 0,04) y 2,58 veces mayor riesgo de muerte al ajustar por edad, sexo y comorbilidades (OR = 2,58 (IC 95%, 1,01, 6,62); p = 0,048).	Niveles de 25-hidroxivitamina D <12ng/mL eran asociados significativamente a mayor riesgo de infección severa y mortalidad por COVID-19. La edad era el único factor de riesgo independiente, mientras que las comorbilidades y el hábito tabáquico no contribuían a los resultados. El sexo tampoco era un factor de riesgo importante para la severidad o la mortalidad.	1b	A

Nº	Autor, título, fecha, lugar,	Objetivo	Diseño	(n)	Resultados	Conclusión	N	G
5	Annweiler C. et al. (33) <i>Vitamin D supplementation prior to or during COVID-19 associated with better 3-month survival in geriatric patients: Extension phase of the GERIA-COVID study</i> 2021, University Hospital of Angers, Francia	Determinar si la suplementación de vitamina D3 previo o durante a la infección por COVID-19 se asocia con una mejor supervivencia a 3 meses en pacientes geriátricos hospitalizados por COVID-19.	El grupo intervención recibió suplementación con vitamina D3 antes o durante la infección por COVID-19. La suplementación era variable: bolus de vitamina D (por ejemplo 50,000 IU/mensual; o 80,000 IU o 100,000 IU o 200,000 IU cada 2-3 meses) o una suplementación diaria de 800 IU	67 (I) 28 (C)	El 76,1% del grupo intervención sobrevivió a los 3 meses, en comparación con el 53,6% del grupo observación, p=0,03. El Hazard ratio completamente ajustado para la mortalidad en 3 meses fue HR= 0.23 (CI 95% (0,09-0,058), p=0,002) en el grupo intervención en comparación con el grupo control. El grupo intervención presentó una supervivencia mayor en el tiempo (log-rank p=0,008).	La suplementación D3 es asociada a una mayor supervivencia en 3 meses en pacientes con COVID-19 de la población geriátrica.	1b	A
6	Alcala-Diaz J. et al. (34) <i>Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study</i> 2021, Hospital Universitario Reina Sofia, Córdoba, España	Comparar si la administración oral de calcifediol influye en el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en los primeros 30 días de admisión en pacientes hospitalizados por COVID-19.	El grupo intervención recibió suplementación con calcifediol a dosis de 0,266mg/cápsula; con la siguiente pauta: 2 cápsulas al ingreso y posteriormente 1 cápsula los días 3,7,14,21 y 28.	537	En totalidad la mortalidad intrahospitalaria durante los primeros 30 días fue del 17,5%. El Odds Ratio de mortalidad para el grupo con suplementación de calcifediol (tasa de mortalidad del 5%) fue de 0,22 (IC 95%: 0,08-0,61) en comparación con el grupo sin suplementación que presentó una tasa de mortalidad del 20%, p<0,01. Los pacientes que recibieron el tratamiento de calcifediol después del ingreso fueron más propensos a presentar comorbilidades y una menor tasa de CURB-65 score para severidad de neumonía >3, síndrome agudo de distress respiratorio PCR, ERC y urea nitrogenada. En un modelo de regresión logística variable, ajustado a factores de confusión, existían grandes diferencias de mortalidad entre ambos grupos (OR= 0,16, CI 95% 0,03-0,80).	Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, el grupo en tratamiento con calcifediol presentó una reducción significativa de la mortalidad intrahospitalaria en los primeros 30 días, en comparación con el grupo sin suplementación. El diseño del estudio observacional y el tamaño poblacional a estudio puede limitar la interpretación de estos resultados.	1b	A

Nº	Autor, título, fecha, lugar,	Objetivo	Diseño	(n)	Resultados	Conclusión	N	G
7	Lakkireddy. et al. (35) <i>Impact of daily high dose oral vitamin d therapy on the inflammatory markers in patients with covid 19 disease</i> 2021, Gandhi Medical Collegue en colaboración con el Instituto de Ciencias Médicas de Nizám, Hyderabad, India	Investigar el impacto de la terapia en pulsos de vitamina D en la reducción de los marcadores inflamatorios del COVID-19.	Los sujetos del grupo intervención recibieron terapia adyuvante de vitamina D en pulsos de 60.000 UI en forma de nano solución de aqueol (Deksel) diarios durante 8 días para sujetos con IMC de 18-25 y 10 días si IMC>25) junto al tratamiento estándar por COVID-19. Tras la suplementación se repitieron muestras séricas para niveles de vitamina D y marcadores inflamatorios los días 9 o 11.	87	Los niveles séricos de vitamina D aumentaron de 16 +/- 6ng/mL a 89+/- 32ng/mL tras el tratamiento pulsátil de vitamina D en el grupo intervención, en el que se observó una reducción altamente significativa ($p < 0,01$) de todos los marcadores inflamatorios. La reducción de los marcadores en el grupo sin terapia pulsátil fue insignificante ($p > 0,05$). La diferencia en la reducción de marcadores entre los grupos (sin terapia pulsátil vs con terapia) fue altamente significativa ($p < 0,01$).	La terapéutica con vitamina D entre 80-100ng/ml redujo significativamente los marcadores inflamatorios asociados a COVID-19, sin causar efectos adversos. Por ello, la administración pulsátil puede ser añadida con seguridad a los protocolos de tratamiento de COVID-19 para mejorar su resultado.	1b	A
8	Sabico S. et al. (36) <i>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</i> 2021, Hospitales terciarios en Riyadh, Reino de Arabia Saudí King Fahad Medical City (KFMC), King Salman Hospital (KSH), and King Saud University Medical City (KSUMC)	Determinar los efectos de la suplementación de vitamina D diaria durante dos semanas de 5000 IU vs 1000 IU en la recuperación de la sintomatología y otros parámetros clínicos en pacientes con niveles subóptimos de vitamina D con COVID-19 moderado-severo.	El grupo intervención compuesto por sujetos PCR (SARS-CoV-2) positivo con sintomatología leve-moderada recibieron 5000UI o 1000 UI de vitamina D ₃ oral al día durante 2 semanas.	69	La suplementación diaria durante dos semanas con vitamina D incrementó significativamente los niveles séricos sólo en el grupo con dosis diarias de 5000IU (ajustado $p=0,003$). Las comparaciones dentro del grupo mostraron una disminución significativa en los niveles de IMC e IL-6 en ambos grupo ($p < 0,05$), pero sin significación clínica en la comparación entre grupos. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier reveló que el grupo de 5000 UI tuvo un tiempo significativamente más corto de recuperación (días) en comparación con el grupo de 1000 UI en relación a la resolución de la tos, incluso después de ajustar los datos por edad, sexo, IMC basal y dímero D ($6,2 \pm 0,8$ frente a $9,1 \pm 0,8$; $p = 0,039$) y ageusia ($11,4 \pm 1,0$ frente a $16,9 \pm 1,7$; $p = 0,035$).	La suplementación diaria oral de 5000UL de vitamina D3 durante 2 semanas reduce el tiempo de recuperación de la tos y pérdida del gusto entre los pacientes con niveles subóptimos de vitamina D y sintomatología leve-moderada. Se recomienda añadir como terapia adyuvante a pacientes COVID-19 positivos y niveles subóptimos, incluso para un corto periodo de tiempo.	1b	A

Nº	Autor, título, fecha, lugar,	Objetivo	Diseño	(n)	Resultados	Conclusión	N	G
9	Murai et al. (37) <i>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</i> 2021, San Paolo, Brasil	Investigar el efecto de una única elevada dosis de vitamina D3 en la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes con COVID-19, y de manera secundaria determinar el efecto en la mortalidad, número de pacientes admitidos en la UCI, número de pacientes que precisaron de ventilación mecánica y la duración de la misma, los niveles séricos de 25(OH)D, calcio total, creatinina, y proteína C reactiva	Pacientes hospitalizados con COVID-19 que estaban de moderada a gravemente enfermos en el momento de la inscripción desde el 2 de junio de 2020 hasta el 27 de agosto de 2020. El seguimiento final fue el 7 de octubre de 2020. Los sujetos fueron asignados al azar para recibir una dosis oral única de 200 000 UI de vitamina D3 (n = 120) o placebo (n = 120)	240	La mediana (rango intercuartílico) de la duración de la estancia hospitalaria no fue significativamente diferente entre el grupo intervención (7 (4-10) días) y grupo control (7 (5-13) días) (long-rank p=0,59; Hazard Ratio no ajustado para el alta hospitalaria de 1,07 (IC95% 0,82-1,39), p=0,62. La diferencia entre el grupo intervención y el control para la mortalidad hospitalaria no fue significativa (7,6% vs 5,1%; diferencia de 2,5% (IC 95 % -4,1 a 9,2; p=0,43), admisión en la UCI (16% vs 21,1%; diferencia de -5,2% (IC 95%, -15.1% a 4,7%(; p=0,3); o la necesidad de ventilación mecánica (7,6% vs 14,4%; diferencia de -6,8% (IC 95%, -15,1% a 1,2%), p=0,09). La media de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D incrementaron significativamente tras una única dosis de vitamina D3 en comparación con el grupo placebo (44,4nng/L vs 19,8ng/mL; diferencia de 24,1ng/mL (IC95%, 19,5-28,7), p<0,001). No hubo efectos adversos secundarios a la suplementación, a excepción de un episodio de vómitos relacionado con la intervención.	Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, la suplementación de una única dosis de vitamina D en comparación con el grupo placebo no redujo significativamente la estancia hospitalaria. Los resultados no apoyan el uso de dosis elevadas de vitamina D como tratamiento para COVID-19 moderado-severo.	1b	-

16.7. ANEXO 7: LECTURA COMPLETA DE LOS META-ANÁLISIS

Nº	Autor, título, fecha, lugar	Objetivos	(n)	Resultados	Conclusiones	E
1	Ali N. et al. (48) <i>Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity</i> 2020, Shahjalal University of Science and Technology, Bangladesh	Revisar los posibles roles de la vitamina D reduciendo el riesgo de COVID-19 y otras infecciones respiratorias agudas, su severidad y evaluar la correlación de las concentraciones séricas de la vitamina D con los casos y muertes de COVID-19 por 1 millón de población en 20 países Europeos utilizando los datos del portal global del COVID-19 hasta el 20 de Mayo del 2020.	21.792	<p>En el test del coeficiente de correlación de Pearson, se observó una correlación significativa entre las concentraciones medias de vitamina D y el número de casos de COVID-19/población de 1 millón ($r=-0,477$; $p=0,033$). Sin embargo, la relación entre las concentraciones medias de vitamina D y el número de muertes por COVID-19/1 millón de población no fue significativa ($r=-0,357$; $p=0,123$).</p> <p>Se observó que la correlación negativa entre los niveles de vitamina D y los casos de COVID-19 es más fuerte que la observada en el análisis del 8 de abril (en la mayoría de los países antes del pico). Sin embargo, la correlación negativa de la vitamina D y las muertes secundarias al COVID-19 parece ser más insignificante que en el análisis anterior.</p> <p>El número de casos y muertes por millón de habitantes varió de un país a otro en estos dos periodos de tiempo. Puede existir una relación causa-efecto, pero las diferencias subyacentes en la distribución por edades, la composición de la población, las condiciones médicas preexistentes y la variación en los usos de medicamentos podrían ser variables de confusión pudiendo afectar dicha correlación.</p>	En los ensayos clínicos randomizados y meta-análisis, la suplementación de vitamina D ha demostrado un efecto protector contra las infecciones respiratorias, luego aquellas personas que se encuentren en mayor riesgo de presentar deficiencia de la vitamina deberían considerar la suplementación de vitamina D para mantener niveles séricos óptimos (75-125nmol/L) de calcifediol. Algunos estudios retrospectivos han demostrado la correlación entre la vitamina D y el número de casos y su pronóstico, sin embargo otros estudios no demostraron tal correlación al ajustar las variables encontradas. Por ello, la evidencia es insuficiente para establecer una relación entre los niveles séricos de vitamina D y la severidad y mortalidad asociadas al COVID-19, luego se requiere de ensayos clínicos randomizados y estudios de cohorte a gran escala para examinar esta hipótesis.	2a
2	Shah K. et al. (45) <i>Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis</i> 2021, Indian Institute of Public Health, Gandhinagar, India	Entender el efecto de la suplementación oral de la vitamina D en la necesidad de ingreso en la UCI y la mortalidad en los pacientes hospitalizados por COVID-19.	532	<p>Estadísticamente el grupo con suplementación de vitamina D presentó menor requerimiento de UCI en comparación con el grupo sin suplementación (Odds ratio: 0,36; IC 95%: 0,210-0,626; $p<0,0001$). Sin embargo este resultado presentó heterogeneidad significativa, que se redujo tras el análisis de sensibilidad. En cuanto al efecto sobre la mortalidad, el grupo suplementado obtuvo resultados comparables con el grupo placebo (Odds ratio: 0,93, IC 95%: 0,413-2,113; $p=0,87$).</p> <p>No fue posible realizar el análisis de subgrupos debido al número limitado de estudios, por lo que no fue posible evaluar el efecto dependiente de la dosis y la duración de la suplementación.</p>	Pese a que actualmente los resultados del meta-análisis indican un potencial rol de la vitamina D en la mejoría de la severidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19, se precisa de ensayos clínicos más robustos para corroborar su efecto sobre la mortalidad.	1a

N°	Autor, título, fecha, lugar	Objetivos	(n)	Resultados	Conclusiones	E
3	<p data-bbox="241 240 539 440">Liu N. et al. (46) <i>Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis</i></p> <p data-bbox="241 459 539 544">2021, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, China</p>	<p data-bbox="562 240 837 328">Evaluar la asociación entre los niveles bajos de vitamina D y COVID-19.</p>	361.934	<p data-bbox="976 240 1592 544">En general, el Odds Ratio agrupado en el modelo de efectos fijos mostró que la deficiencia o insuficiencia de vitamina D se asociaba con un mayor riesgo de COVID-19 (OR = 1,43; IC del 95%: 1,00-2,05). Así mismo, los individuos COVID-19 positivos tenían niveles más bajos de vitamina D que los individuos COVID-19 negativos (DME = -0,37, IC del 95% = -0,52 a -0,21). Existió heterogeneidad significativa en ambos criterios de valoración. Los gráficos de embudo y las pruebas de regresión de Egger revelaron un sesgo de publicación significativo.</p>	<p data-bbox="1615 240 2063 480">Tanto la revisión sistemática como el meta-análisis indican que niveles bajo de vitamina D pueden estar asociados a un riesgo aumentado de infección por COVID-19. Sin embargo, se requieren más estudios para la recomendación de su suplementación en relación a la severidad y el pronóstico en pacientes con COVID-19.</p>	3a
4	<p data-bbox="241 568 539 791">Jolliffe D. et al. (47) <i>Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials</i></p> <p data-bbox="241 863 539 975">2020, The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, Reino Unido</p>	<p data-bbox="562 568 837 927">Determinar si la vitamina D reduce el riesgo general de infección respiratoria aguda, y evaluar si los efectos de la vitamina D sobre dicho riesgo varían en función de los niveles basales de 25-hidroxitamina D y/o el régimen de dosificación (frecuencia, dosis y duración del ensayo).</p>	46.331	<p data-bbox="976 568 1592 991">La suplementación de vitamina D redujo el riesgo general de infección respiratoria aguda (Odds Ratio 0,91; IC 95%: 0,84-0,99; p de heterogeneidad= 0,01). No se observó ningún efecto estadísticamente significativo de la vitamina D en ninguno de los subgrupos definidos por los niveles séricos iniciales de 25-hidroxitamina D. Sin embargo, sí que se observaron efectos protectores en los ensayo en los que se administró una pauta diaria de vitamina D (OR 0,75; IC 95%: 0,61-0,93); a dosis diarias equivalentes de 400-1000UI (OR 0,70; IC 95%: 0,55-0,89); y por una duración igual o inferior a 12 meses (OR 0,82; IC 95%: 0,72 a 0,93). No se observó una interacción significativa entre la asignación a la vitamina D frente al placebo y la frecuencia de la dosis, el tamaño de la dosis o la duración del estudio.</p> <p data-bbox="976 1015 1592 1190">La vitamina D no influyó en la proporción de pacientes que experimentaron al menos un evento adverso grave (OR 0,97; IC 95%: 0,86-1,09). El riesgo de sesgo dentro de estudios individuales fue bajo en todos los ensayos a excepción de tres. Un gráfico embudo mostró asimetría del lado izquierdo (p=0,008, mediante el test de Egger).</p>	<p data-bbox="1615 568 2063 863">La suplementación de vitamina D fue segura y redujo el riesgo de infección respiratoria aguda, a pesar de la evidencia de heterogeneidad significativa entre ensayos clínicos. El efecto protector fue asociado a la administración diaria de dosis entre 400-1000IU de vitamina D hasta 12 meses. La relevancia de estos resultados respecto al COVID-19 es desconocida y precisan de investigación.</p>	1a

Nº	Autor, título, fecha, lugar	Objetivos	(n)	Resultados	Conclusiones	E
5	Bassatne A. et al. (53) <i>The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis</i> 2021, American University of Beirut, Líbano	Evaluar el impacto de los niveles basales de vitamina D y su suplementación en la mortalidad y los resultados de salud por COVID-19.	8209	En el primer análisis realizado, existía una relación positiva entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D <20ng/mL y el riesgo aumentado de mortalidad, ingreso en UCI, ventilación invasiva, ventilación no invasiva o positividad para SARS-CoV2. Sin embargo, esta asociación no era estadísticamente significativa. La media de niveles de 25-hidroxivitamina D era de 5,9 ng/mL, siendo significativamente inferior en pacientes COVID-19 positivo en comparación con pacientes negativos (IC 95%: -9,5 a -2,3), pero la certeza de esta evidencia era muy baja. Los ensayos estudiados administraban vitamina D en dosis entre 357 y 60.000 IU/día, durante una semana hasta 12 meses. Un ensayo piloto reveló una reducción significativa de la admisión en UCI en el grupo con calcifediol, en comparación con el grupo control (OR=0,003), pero la certeza de esta evidencia no es clara. Un pequeño ensayo clínico demostró que la suplementación con colecalciferol a 60.000IU/día reducía los niveles de fibrinógeno, pero no presentaba efecto sobre el dímero-D, procalcitonina o los niveles de PCR en comparación con el grupo placebo. El tercer ensayo clínico evaluado no observó ningún efecto de la suplementación con vitamina D sobre los resultados en pacientes con COVID-19.	Mientras que la evidencia actual lograda a partir de estudios observacionales de baja calidad, parece establecer una asociación entre niveles bajos de 25-hidroxivitamina D y los resultados de salud en pacientes con COVID-19, esta asociación no es estadísticamente significativa. El uso actual de dosis elevadas de vitamina D no está basado en evidencia sólida, por lo que la dosis tolerable de 4000 IU/día establecido por IOM es la más prudente por ahora. Se esperan los resultados de los ensayos clínicos en curso para determinar, la eficacia, dosis deseables, seguridad de la suplementación de vitamina D.	3a
6	Rawat D. et al. (54) <i>Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis</i> 2021, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India	Investigar el rol de la suplementación de la vitamina D en pacientes con COVID-19 en relación a la mortalidad, ingreso en UCI, ventilación mecánica o marcadores inflamatorios.	467	En el estudio presente se observó que la tasa de mortalidad era inferior en el grupo intervención (3,43% menos mortalidad) en comparación con el grupo placebo, aunque no fue estadísticamente significativa (Riesgo Ratio 0,55; IC 95% 0,22-1,39; I ² =0,91; p=0,21). Tampoco se observó mejoría significativa en el grupo intervención, aunque se observó una reducción del 9% para el requerimiento de ventilación mecánica (Riesgo Ratio 0,24; IC 95% 0,01-7,89; p=0,42). Así mismo, este estudio tampoco demostró una reducción significativa en la tasa de ingreso en UCI en el grupo intervención (reducción del 14,55%, Riesgo Ratio 0,20; IC 95% 0,01-4,26; p=0,30). La evidencia GRADE clasifica de muy baja calidad la evidencia de los resultados sobre la mortalidad, la admisión en UCI y el requerimiento de ventilación mecánica.	La vitamina D no redujo la mortalidad, la admisión en UCI ni la necesidad de ventilación invasiva. Los estudios evaluados diferían significativamente en su diseño, dosificación y características de la población. La heterogeneidad y el pequeño tamaño muestral dificultaban tanto la interpretación como la extrapolación de los datos a la población general.	1a

Nº	Autor, título, fecha, lugar	Objetivos	(n)	Resultados	Conclusiones	E
7	Pal R. et al. (50) <i>Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis</i> 2021, Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India	Recolectar la evidencia clínica disponible sobre el efecto de la suplementación de la vitamina D sobre los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19.	2933	El análisis agrupado no ajustado de los datos mostró una asociación significativa entre el uso de vitamina D en pacientes con COVID-19 y la reducción del riesgo de ingreso en UCI/mortalidad (Odds Ratio 0,41; IC 95% 0,20-0,81; p 0,01, I ² = 66% en el modelo de efectos aleatorios. La combinación de las estimaciones de riesgo ajustadas, observó una reducción del riesgo de presentar eventos adversos (OR combinado 0,27; IC 95% 0,08-0,91; p=0,03; I ² = 80% en el modelo de efectos aleatorios). La suplementación se asoció con mejores resultados clínicos solo en aquellos pacientes que recibieron la vitamina D tras el diagnóstico de COVID-19.	La suplementación de vitamina D puede estar asociada a una mejoría clínica en relación al ingreso en UCI y/o mortalidad, especialmente en pacientes con infección COVID-19 moderado-severa que precisa hospitalización. Sin embargo queda sin respuesta la dosis adecuada, duración y modo de administración de dicha suplementación.	1a
8	Ghasemian R. et al. (51) <i>The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis</i> 2021, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari Iran	Maximizar el uso de todo lo que existe sobre el papel de la vitamina D sobre el COVID-19.	11901	El 41% de los pacientes con COVID-19 presentaban deficiencia de vitamina D (IC 95%: 29%-55%), y el 42% presentaban niveles insuficientes (IC 95%: 24%-63%). La concentración sérica de 25-hidroxivitamina D fue de 20,3ng/mL en todos los pacientes con COVID-19 (IC 95%: 12,1-19,8). Las probabilidades de infectarse por SARS-CoV-2 son 3.3 veces más altas entre las personas con deficiencia de vitamina D (IC 95%: 2,5-4,3). La probabilidad de desarrollar infección grave por COVID-19 es 5 veces mayor en pacientes con deficiencia de vitamina D (OR: 5,1; IC 95%: 2,6-10,3). Sin embargo, no existe una asociación significativa entre los niveles de vitamina D y la tasa de mortalidad (OR:1,6; IC 95%: 0,5-4,4).	El estudio observó que la mayoría de los pacientes con COVID-19 presentaban deficiencia de vitamina D, presentando 3 veces mayor riesgo de infección por SARS-Cov-2 y 5 veces mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa. Sin embargo, no existe asociación entre la deficiencia y la tasa de mortalidad.	2a
9	Crafa A. et al. (38) <i>Influence of 25-hydroxy-cholecalciferol levels on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis</i> 2021, University of Catania, Italia	Evaluar si la hipovitaminosis D es un factor de riesgo para desarrollar SARS-CoV-2 y si afecta empeorando el curso clínico del COVID-19.	760.344	El estudio observó que los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D eran significativamente más bajos en pacientes con infección por COVID-19, en comparación con los pacientes negativos (MD -3,99 (-5,34; -2,64); p<0,00001; I ² = 95%). Así mismo, dichos niveles fueron significativamente inferiores en el grupo de pacientes con enfermedad grave (MD -6,88 (-9,74; -4,03); p<0,00001; I ² = 98%) y en los que fallecieron por COVID-19 (MD -8,01 (-12,50; -3,51); p=0,0005; I ² =86%). Por otro lado, los pacientes con deficiencia de vitamina D presentaron mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave (OR 4,58 (2,24-9,35); p<0,0001; I ² =84%) pero no un resultado fatal (OR 4,92 (0,83-29,31); p=0,08; I ² =94%)	La gran heterogeneidad de los estudios en relación a los criterios de inclusión, país, factores que influyan en los niveles de vitamina D, diferentes criterios de severidad de COVID-19, y el carácter observacional de los estudios no permiten establecer los niveles de 25-(OH)D como marcador de inflamación aguda. El estudio considera que el tratamiento con vitamina D puede ser útil como prevención primaria para el SARS-CoV-2 y el manejo de los pacientes con COVID-19. Sin embargo, se requieren más estudios para comprobar esta hipótesis.	2a

Nº	Autor, título, fecha, lugar	Objetivos	(n)	Resultados	Conclusiones	E
10	<p>Kaya M. et al. (39)</p> <p><i>The role of vitamin D deficiency on the Covid-19: A systematic review and meta-analysis of observational studies</i></p> <p>2021, Firat University School of Medicine, Elaziğ, Turquía</p>	<p>Sintetizar la evidencia sobre el posible efecto de niveles séricos bajos de vitamina D (25-hidrovitamina D <20ng/mL o 50nmol/L) sobre la infección, severidad y mortalidad por COVID-19 y contribuir mediante un análisis literario el rol de la vitamina D en los protocolos de prevención y tratamiento de COVID-19.</p>	205.869	<p>El meta-análisis D-CIMA observó que los individuos con niveles bajos de vitamina D presentaban 1,64 veces más riesgo de contraer COVID-19 (IC 95%: 1,32-2,04; p<0,001).</p> <p>El meta-análisis D-CSMA mostró que las personas con niveles séricos de 25-hidroxitamina D inferiores a 20ng/mL o 50 nmol/L tenían 2,42 veces más probabilidades de desarrollar COVID-19 grave (IC 95%; 1,13-5,18; p=0,022).</p> <p>El meta-análisis D-CMMA observó que los niveles bajos de vitamina D no obtuvieron ningún efecto sobre la mortalidad por COVID-19 (Odds Ratio= 1,64; IC 95%: 0,53-5,06; p=0,390).</p>	<p>La deficiencia de vitamina D incrementa el riesgo de infección y el potencial de severidad del COVID-19. Por ello se recomienda añadir su suplementación en los protocolos de prevención y tratamiento.</p>	2a
11	<p>Amare Teshome (40)</p> <p><i>The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis</i></p> <p>2021, University of Gondar, Etiopía</p>	<p>Resumir la evidencia disponible en relación a la asociación de los niveles de vitamina D y el riesgo de infección por COVID-19.</p>	91,120	<p>En general, el OR agrupado en el modelo de efectos aleatorios mostró que la deficiencia de la vitamina D se asociaba con un mayor riesgo de infección por COVID-19 (Odds Ratio= 1,80; IC 95%: 1,72-1,88). Por lo que los individuos con niveles insuficientes de vitamina D presentan un 80% más de probabilidades de adquirir la infección, en comparación con aquellos con niveles óptimos. El Forest-Plot mostró una heterogeneidad sustancial con I²= 79,1%. El test de Begg reveló que no hubo un sesgo de publicación significativo entre los estudios (p=0,764). El análisis por subgrupos observó que el efecto agrupado de la deficiencia de vitamina D fue de 1,81 en los estudios de caso-control (Odds Ratio=1,81; IC 95%: 1,73-190)</p>	<p>La deficiencia de vitamina D es significativamente asociado a mayor riesgo de infección por COVID-19. Los datos limitados actualmente disponibles sugieren niveles séricos óptimos de Vitamina D reducen significativamente el riesgo de infección por COVID-19.</p>	2a

N°	Autor, título, fecha, lugar	Objetivos	(n)	Resultados	Conclusiones	E
12	Kazemi A. et al. (11) <i>Association of Vitamin D Status with SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-analysis</i> 2021, Shiraz University of Medical Sciences, Irán	Resumir y clarificar la evidencia en la asociación de la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D y el riesgo de infección y severidad del SARS CoV-2.	15.640	Los estudios que fueron ajustados (OR: 1.77; IC 95%: 1.24, 2.53; I ² : 44.2%) y los no ajustados para variables de confusión (OR: 1.75; IC 95%: 1.44, 2.13; I ² : 33.0%) se observó un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 en el grupo con deficiencia de vitamina D. En los estudios que fueron ajustados (OR: 2.57; IC 95%: 1.65, 4.01; I ² = 0.0%) y no ajustados para variables de confusión (OR: 10.61; IC 95%: 2.07, 54.23; I ² = 90.8%) se observó mayor riesgo de severidad en el grupo con deficiencia de vitamina D. Análisis de estudios con OR crudo (OR: 2,62; IC 95%: 1,13, 6,05; I ² : 47,9%), y estudios ajustados que utilizaron el método de supervivencia de Cox (HR: 7,67; IC 95%: 3,92, 15,03; I ² : 0,0%) indicó una asociación significativa de los niveles insuficientes de vitamina D con la mortalidad, mientras que en los estudios ajustados que utilizaron regresión logística, no se observó ninguna relación (OR: 1,05; IC 95%: 0,63, 1,75; I ² : 76,6%).	A pesar de la heterogeneidad de la metodología y aproximación estadística, la mayoría de los estudios indicaban relación significativa entre la vitamina D y el SARS-CoV-2, en relación a la severidad y mortalidad. Sin embargo, la evidencia fue insuficiente e inconsistente para la tasa de ingreso en UCI, inflamación, hospitalización y eventos pulmonares.	3a
13	Wang Z. et al. (49) <i>Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: Systematic review and meta-analysis</i> 2021, Mayo Clinic, Rochester Minnesota, EEUU	Evaluar la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la severidad de la infección por COVID-19.	2756	La deficiencia de vitamina D se asoció con un aumento significativo de la mortalidad (Odds Ratio: 2,47; IC 95%: 1,50-4,05; Hazard Ratio: 4,11; IC 95%: 2,40-7,04), mayor tasa de ingreso hospitalario (Or: 2,18; IC 95%: 1,48-3,21), y mayor duración de estancia hospitalaria (0,52 días; IC 95%: 0,25-0,80, I ² = 89,6%) en comparación con niveles óptimos de vitamina D. Los análisis por subgrupos para diferenciar los límites de definición de deficiencia de vitamina D, estudio de localizaciones geográficas y latitudes también presentaron tendencias similares.	La deficiencia de vitamina D es asociada a una mayor severidad de infección por COVID-19, medido mediante la tasa de mortalidad, ingreso hospitalario y duración de la estancia hospitalaria. Sin embargo, se requieren más estudios para determinar si la suplementación puede reducir dicha severidad.	1a
14	Szarpak L. et al. (41) <i>A systematic review and meta-analysis of effect of vitamin D levels on the incidence of COVID-19</i> 2021, Polonia University, Czestochowa, Polonia	Establecer la relación entre los niveles de vitamina D y la infección por COVID-19.	14.485	La media de los niveles de vitamina D en pacientes SARS-CoV-2 negativo era de 17,7 +/-6,9ng/mL en comparación con 14,1 +/-8.2ng/mL que presentaban los pacientes SARS-CoV-2 positivo. (MD= 3,93; IC 95%: 2,84-5,02; I ² =99%; p<0,001).	Niveles bajos de vitamina D fueron estadísticamente significativamente asociados al riesgo de infección por COVID-19. La suplementación está indicada en los casos de deficiencia de vitamina D en población de riesgo.	3a

N°	Autor, título, fecha, lugar	Objetivos	(n)	Resultados	Conclusiones	E
15	<p>Petrelli F. et al. (42)</p> <p><i>Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies</i></p> <p>2021, ASST Bergamo Ovest, Bergamo, Italia</p>	<p>Evaluar la relación de la vitamina D con el riesgo, severidad y mortalidad por COVID-19 en pacientes con deficiencia de vitamina D vs niveles óptimos de vitamina D. Secundariamente, evaluar la severidad (medida por tasa de ingreso en UCI y/o requerimiento de ventilación mecánica), tasa de muerte y efecto terapéutico de la suplementación de vitamina D en pacientes afectos por COVID-19.</p>	612.601	<p>Los sujetos con deficiencia de vitamina D, presentaban mayor riesgo de infección por COVID-19 en comparación con los sujetos con niveles óptimos (OR= 1,26; IC95%: 1,19-1,34; p<0,01). El funnel-plot observó mínimo riesgo de sesgo de publicación para el análisis del primer objetivo (Egger test p=0,04). En los estudios en los que se estableció el límite de deficiencia en 20ng/mL, el riesgo de infección fue 50% mayor en comparación con los sujetos no deficientes (Or 1,5; IC 95%: 1,08-2,08; p=0,02). Así mismo, la deficiencia de vitamina D fue asociada a mayor severidad y mortalidad que en el grupo con niveles óptimos (OR= 2,6; IC 95%: 1,84-3,67; p<0,01; y OR=1,22: IC 95%: 1,04-1,43; p<0,01 respectivamente).</p> <p>En los estudios 6 y 7 incluidos, la suplementación con varias dosis de vitamina D redujo el riesgo de presentar formas severas y muerte en pacientes infectados por COVID-19 (Or= 0,27; IC 95%: 0,11-0,66; p<0,01 y OR= 0,41; IC 95%: 0,21-0,81; p=0,01).</p>	<p>Los pacientes con niveles reducidos de vitamina D presentaron mayor riesgo de infección, mortalidad y severidad por COVID-19. Su suplementación podría ser considerada como medida de prevención y tratamiento.</p>	1a
16	<p>Chen J. et al. (55)</p> <p><i>Low vitamin D levels do not aggravate COVID-19 risk or death, and vitamin D supplementation does not improve outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and GRADE assessment of cohort studies and RCTs</i></p> <p>2021, First Hospital of Nanchang, Nanchang, China</p>	<p>Esclarecer la asociación entre los niveles séricos de vitamina D, el riesgo de COVID-19 y muerte; y evaluar el efecto de la suplementación de vitamina D en los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19.</p>	536.105	<p>La deficiencia de vitamina D (<20ng/mL) o insuficiencia (<30ng/mL) no fue significativamente asociado al incremento de riesgo de infección por COVID-19 (OR para < 20 ng/ml: 1.61, IC 95%: 0.92-2.80, I² = 92%) o la tasa de mortalidad intrahospitalaria (OR para < 20 ng/ml: 2.18, IC 95%: 0.91-5.26, I² = 72%; OR para < 30 ng/ml: 3.07, IC 95%: 0.64-14.78, I² = 66%). Cada incremento sérico de 10 ng/ml no se asoció a una reducción significativa del riesgo de infección por COVID-19 (OR: 0.92, IC 95%: 0.79-1.08, I² = 98%) o muerte (OR: 0.65, IC 95%: 0.40-1.06, I² = 79%).</p> <p>La calidad general de la evidencia medida por la escala GRADE para la infección por COVID-19 y la asociación a la muerte era muy baja. La suplementación con Vitamina D no redujo significativamente la mortalidad (OR: 0.57, I² = 64%) o tasa de ingreso en UCI (OR: 0.14, I² = 90%) en pacientes con COVID-19. La calidad de la evidencia cualificada por GRADE era baja.</p>	<p>La evidencia actual sugiere que la deficiencia o insuficiencia de vitamina D no era estadísticamente significativamente ligado a la susceptibilidad de infección por COVID-19 o la muerte asociada al mismo. La suplementación no mejoró significativamente el pronóstico clínico de los pacientes. La evidencia GRADE era de baja calidad. Por ello, se sugiere que la suplementación no es recomendada para pacientes con COVID-19.</p>	2a

N°	Autor, título, fecha, lugar	Objetivos	(n)	Resultados	Conclusiones	E
17	Akbar M. et al (43) <i>Low serum 25-hydroxyvitamin d (vitamin d) level is associated with susceptibility to COVID-19, severity, and mortality: a systematic review and meta-analysis</i> 2021, University Padjadjaran/Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung, Indonesia	Evaluar si los niveles séricos bajos de 25-hidroxivitamina D se asocian con la susceptibilidad de COVID-19, su severidad y mortalidad.	999,179	Los bajos niveles séricos de 25-hidroxivitamina D se asociaron con una mayor tasa de infección por COVID-19 en comparación con el grupo control (OR = 2,71 [1,72, 4,29], $p < 0,001$; I ² : 92,6%). Así mismo, se observó una mayor tasa de COVID-19 grave en pacientes con niveles de 25-hidroxivitamina D sérica bajos (OR = 1,90 [1,24, 2,93], $p = 0,003$; I ² : 55,3%), con una sensibilidad del 83%, especificidad del 39%, PLR de 1,4, NLR de 0,43 y DOR de 3. Dichos niveles también fueron asociados con una mayor mortalidad (OR = 3,08 [1,35, 7,00], $p = 0,011$; I ² : 80,3%), con una sensibilidad del 85%, especificidad del 35%, PLR de 1,3, NLR de 0,44 y DOR de 3. El análisis de meta-regresión demostró que la asociación entre los niveles séricos bajos de 25-hidroxivitamina D y la mortalidad se vio afectada por el sexo masculino (OR = 1.22 [1.08, 1.39], $p = 0.002$) y diabetes (OR = 0.88 [0.79, 0.98], $p = 0.019$).	Niveles bajos de vitamina D fueron asociados con infección, severidad y mortalidad de COVID-19. No obstante, se precisan más estudios de investigación para determinar la existencia de una relación causal. La suplementación de vitamina D es económica y potencialmente beneficiosa. Luego, es recomendada la suplementación en pacientes con deficiencia de vitamina D. No obstante se precisan ensayos clínicos de alta calidad para determinar la efectividad de la suplementación rutinaria de vitamina D.	1a
18	Oscanoa T. et al. (52) <i>The relationship between the severity and mortality of SARS-CoV-2 infection and 25-hydroxyvitamin D concentration - a metaanalysis</i>	Estudiar la asociación entre la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D y la infección SARS-CoV-2, su severidad y mortalidad.	2692	Los resultados indican que la deficiencia de vitamina D (niveles de 25-hidroxivitamina d <50nmol/L o 20ng/mL) se asociaron con un mayor riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2 (RR 2,45; IC 95%: 1,24-4,84; 13 estudios). Sólo 7/23 estudios informaron valores de proteína C reactiva, todos los cuales fueron > 10 mg/L. Los análisis por subgrupos fueron dirigidos a evaluar el efecto de la edad, sexo y la alternativa de límite de deficiencia en <30nmol/L, de manera independiente. El riesgo de severidad era mayor en pacientes <60 años ($p = 0.040$, 4 estudios). El riesgo de severidad incrementaba a medida que el límite de concentración de 25-hidroxivitamina D de deficiencia disminuía ($p = 0.025$, 4 estudios). El sexo masculino se asoció a un mayor riesgo de severidad y/o mortalidad ($p < 0.001$, 7 estudios).	La deficiencia de vitamina D (<50nmol/L) parece asociarse a mayor riesgo de severidad y mortalidad por infección por COVID-19. Sin embargo, los resultados no establecen una relación causal, requiriendo ensayos clínicos randomizados. Mientras tanto, la concentración de vitamina D podría considerarse como reactante de fase aguda de carácter negativo y peor pronóstico.	1a

N°	Autor, título, fecha, lugar	Objetivos	(n)	Resultados	Conclusiones	E
19	Borsche L. et al. (44) <i>COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis</i> 2021, Heidelberg, Alemania	Recoger la evidencia disponible sobre la correlación de los niveles séricos bajos de 25-hidroxitamina D y la severidad de la infección por COVID-19. Una vez corregido la muestra de pacientes por sus características, realizar una regresión de los datos recogidos.	448.787 .147	Las dos bases de datos independientes presentaron una correlación de Pearson negativa entre los niveles de vitamina D ₃ y el riesgo de mortalidad ($r(17) = -0.4154, p = 0.0770/r(13) = -0.4886, p = 0.0646$). Para la combinación de datos, la media de niveles de vitamina D ₃ era de 23,2ng/mL (17,4-26,8) y una relación significativa de Pearson ($r(32) = -0.3989, p = 0.0194$). El análisis de regresión sugiere un punto de mortalidad teórica de 0 a niveles aproximados de 50ng/mL de vitamina D ₃ .	La base de datos indica evidencia robusta de que la deficiencia de vitamina D ₃ es un factor predictor, más que un efecto de la infección. A pesar de la vacunación en curso, recomiendan elevar niveles séricos de vitamina D >50ng/mL, para prevenir o atenuar nuevos brotes por nuevas cepas o reducir la actividad de anticuerpos.	1a

16.8. ANEXO 8: LECTURA COMPLETA DEL ESTUDIO DE COHORTE RETROSPECTIVO

Nº	Autor, título, fecha	Objetivo	Diseño	(n)	Resultados	Conclusión	E
1	Meltzer D. et al. (56) <i>Association of Vitamin D Levels, Race/Ethnicity, and Clinical Characteristics with COVID-19 Test Results</i> 2021	Examinar si los resultados del test de COVID-19 están asociados a diferencias en los niveles de vitamina D de 30ng/mL o superiores, incluyendo sujetos de raza blanca y negra	Los pacientes se clasificaron en 3 grupos en función de sus niveles séricos de 25(OH)D en la determinación más reciente dentro de los 365 días previos al positivo en el test de COVID-19 en: deficiente (<20ng/mL), insuficiente (20-30ng/mL), suficiente (30-40ng/mL), óptimos (>40ng/mL)	4638	Un resultado positivo en COVID-19 no se asoció significativamente con los niveles de vitamina D en individuos blancos, pero sí en individuos negros (en comparación con 40 ng/mL: <20 ng/mL razón de tasas de incidencia [TIR], 2,55 [IC 95%, 1,26-5,15]; P = .009; 20 a <30 ng/ml de TIR, 1,69 [IC del 95%,0.75-3.84]; P = .21; 30 a <40 ng/ml de TIR, 2,64 [IC del 95%, 1,24-5,66]; P = .01). Estratificado por niveles de vitamina D, las tasas estimadas de positividad de COVID-19 en individuos negros fueron de 9,72% (IC 95%, 6,74%-13,41%) para individuos con un nivel de vitamina D inferior a 20 ng/ml, 6,47% (IC 95%, 3,33%-10,28%) para individuos con un nivel de vitamina D de 20-30 ng/ml, 10,10% (IC 95%, 6,00%-15,47%) para los individuos con un nivel de vitamina D de 30- 40 ng/ml, y 3,82% (IC 95%, 1,78%-6,68%) para los individuos con un nivel de vitamina D de 40 ng/ml o superior. Análisis multivariante en individuos con un nivel de vitamina D de 30 ng/ml o más se encontró que la TIR de un resultado positivo de la prueba de COVID-19 fue de 0,97 (IC del 95%,0.94-0.99; P = 0,008) por aumento de 1 ng/ml en la vitamina D en general y 0,95 (IC del 95%, 0,91-0,98;P = .003) por aumento de 1 ng/ml en vitamina D en individuos negros.	En este estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro, el riesgo de COVID-19 aumento entre los individuos negros con un nivel de vitamina D inferior a 40 ng/ml en comparación con aquellos con 40 ng/mL o más y disminuyó con el aumento de los niveles entre los individuos con niveles superiores a 30 ng/mL. No se observaron asociaciones significativas para los individuos blancos. Ensayos clínicos aleatorizados deben examinar si el aumento del nivel de vitamina D a más de 40 ng/ml afecta el riesgo de COVID-19.	2b

16.9. ANEXO 9: DICTAMEN FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE EUSKADI (CEIm-E)



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE EUSKADI (CEIm-E)

Arantza Hernández Gil
Secretaria del CEIm de Euskadi (CEIm-E)

CERTIFICA

Que este Comité, de conformidad con lo dispuesto en el *Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano*, ha evaluado la propuesta del promotor Investigador, para que se realice el estudio:

Título: **Evidencias y ambigüedades de la vitamina D. Estudio descriptivo de su tratamiento en OSI Araba entre 2019-2020, influencia de Covid 19.**
Investigador/a

Código Promotor: Código Interno: EOM2021079

Versión Protocolo evaluada: Versión 2 fecha 1, 25 de octubre de 2021

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto
- Es adecuado el procedimiento para obtener el Consentimiento Informado
 - Se acepta la justificación de exención de solicitud de consentimiento informado
- La capacidad del personal investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Y que este Comité reunido el día 22/12/2021 (recogido en Acta 21/2021), tras evaluar la documentación aportada, ha acordado emitir Dictamen Favorable para la realización de este estudio por el personal investigador reflejado en el anexo I.

Lo que firmo en Vitoria, a 20 de enero de 2022

ARANTZAZU
HERNANDEZ
GIL - 44678219Y

Firmado digitalmente por ARANTZAZU
HERNANDEZ GIL - 44678219Y
Nombre de reconocimiento (DN): cn=ES, o=Euskal
Jaurlaritza, ou=SALUD, ou=CERTIFICADO
ELECTRONICO DE EMPLEADO PUBLICO,
c=ARANTZAZU HERNANDEZ GIL - 44678219Y,
givenName=ARANTZAZU, sn=HERNANDEZ GIL,
serialNumber=ICES-44678219Y
Fecha: 2022.01.20 13:26:11 +01'00'

Arantza Hernández Gil
Secretaria del CEIm de Euskadi (CEIm-E)

Nota: Se recuerda la obligación de:

- Incluir en Osabide la alerta correspondiente a cada paciente, de que se encuentra bajo estudio o ensayo clínico
- Enviar un **informe de seguimiento anual** y el **informe final** que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente). Más información en la página web del CEIm-E: <http://www.euskadi.eus/comite-etico-investigacion-clinica/>

16.10. ANEXO 10: TABLAS DE RESULTADOS DETALLADOS

Tabla 3. Características generales de la muestra

	Periodo de actividad 2019-2020	Periodo de actividad 2019	Periodo de actividad 2020
Determinaciones	44.525	20.644	23.881
Edad:			
Mínima	15	15	15
1 ^{er} cuartil	51	51	51
Mediana	65	64	65
Media	62,5	62,4	62,6
3 ^{er} cuartil	76	75	76
Máximo	109	109	104
Género:			
Mujeres	30.818	14.487	16.331
Hombres	13.707	6.157	7.550
Niveles de calcifediol séricos (ng/ml):			
Mínima	4	4	4
1 ^{er} cuartil	15	15	15
Mediana	24	24	24
Media	26,04	26,11	25,97
3 ^{er} cuartil	33	33	34
Máximo	154	154	154
Nºdeterminaciones por identificador			
Mínima	1	1	1
1 ^{er} cuartil	1	1	1
Mediana	1	1	1
Media	1,85	1,41	1,26
3 ^{er} cuartil	2	2	1
Máximo	20	12	10

Tabla 4. Dispersión de concentraciones séricas de calcifediol por género

Valores	Hombres	Mujeres
Min	4 ng/mL	4 ng/mL
1 ^{er} cuartil	14 ng/mL	16 ng/mL
Mediana	22 ng/mL	25 ng/mL
Media	23,75 ng/mL	27,05 ng/mL
3 ^{er} cuartil	31 ng/mL	35 ng/mL
Max	154 ng/mL	154 ng/mL

Tabla 5. Concentraciones séricas de calcifediol por grupo de edad

Valores	A (15-35 años)	B (36-55 años)	C (56-75 años)	D (76-96 años)	E (>97 años)
Min	4 ng/mL	4 ng/mL	4 ng/mL	4 ng/mL	4 ng/mL
1 ^{er} cuartil	15 ng/mL	15 ng/mL	17 ng/mL	13 ng/mL	7 ng/mL
Mediana	22 ng/mL	23 ng/mL	25 ng/mL	24 ng/mL	13 ng/mL
Media	24,55 ng/mL	25,29 ng/mL	27,24 ng/mL	25,29 ng/mL	18,54 ng/mL
3 ^{er} cuartil	31 ng/mL	32 ng/mL	34 ng/mL	34 ng/mL	24 ng/mL
Max	154 ng/mL	154 ng/mL	154 ng/mL	154 ng/mL	136 ng/mL

Tabla 6. Prueba de Bonferroni para grupos de edad

(I) Age_dic	(J) Age_dic	Diferencia de medias (I-J)	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
15-35 años	36-55 años	-,7411	,115	-1,565	,082
	56-75 años	-2,6834*	,000	-3,462	-1,905
	76-95 años	-,7907	,068	-1,610	,029
36-55 años	>96 años	7,1942*	,000	3,727	10,661
	15-35 años	,7411	,115	-,082	1,565
	56-75 años	-1,9423*	,000	-2,460	-1,425
56-75 años	76-95 años	-,0496	1,000	-,628	,528
	>96 años	7,9353*	,000	4,517	11,354
	15-35 años	2,6834*	,000	1,905	3,462
76-95 años	36-55 años	1,9423*	,000	1,425	2,460
	56-75 años	1,8927*	,000	1,381	2,404
	>96 años	9,8776*	,000	6,470	13,285
>96 años	15-35 años	,7907	,068	-,029	1,610
	36-55 años	,0496	1,000	-,528	,628
	56-75 años	-1,8927*	,000	-2,404	-1,381
>96 años	>96 años	7,9850*	,000	4,568	11,402
	15-35 años	-7,1942*	,000	-10,661	-3,727
	36-55 años	-7,9353*	,000	-11,354	-4,517
	56-75 años	-9,8776*	,000	-13,285	-6,470
	76-95 años	-7,9850*	,000	-11,402	-4,568

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 7. Regresión lineal de las concentraciones séricas de calcifediol ajustados por edad y sexo

Residuals:	Min	1Q	Media	3Q	Max
	-23.989	-10.702	-1.879	7.314	130.452
Coefficients:	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)	
Constante	24.540357	0.489486	50.135	< 2e-16 ***	
Edad	-0.012561	0.007489	-1.677	0.0935 .	
Género M	1.010999	0.583495	1.733	0.0832 .	
Edad:Género M	0.036697	0.008953	4.099	4.16e-05 ***	

Signif. código: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 15.2 on 44396 degrees of freedom (125 observations deleted due to missingness)

Multiple R-squared: 0.01057, Adjusted R-squared: 0.0105

F-statistic: 158,1 on 3 and 44396 DF, p-value: <2,2e-16

Tabla 8. Concentraciones séricas de calcifediol por estación durante 2019

Valores	Invierno	Primavera	Verano	Otoño
Min	4 ng/mL	4 ng/mL	4 ng/mL	4 ng/mL
1 ^{er} cuartil	13 ng/mL	14 ng/mL	19 ng/mL	16 ng/mL
Mediana	22 ng/mL	22 ng/mL	28 ng/mL	24 ng/mL
Media	24,46 ng/mL	24,99 ng/mL	29,6 ng/mL	26,13 ng/mL
3 ^{er} cuartil	32 ng/mL	32 ng/mL	36 ng/mL	33 ng/mL
Max	154 ng/mL	154 ng/mL	154 ng/mL	154 ng/mL

Tabla 9. Concentraciones séricas de calcifediol por estación durante 2020

Valores	Invierno	Primavera	Verano	Otoño
Min	4 ng/mL	4 ng/mL	4 ng/mL	4 ng/mL
1 ^{er} cuartil	12 ng/mL	14 ng/mL	18 ng/mL	16 ng/mL
Mediana	21 ng/mL	23 ng/mL	27 ng/mL	25 ng/mL
Media	22,99 ng/mL	25,46 ng/mL	28,68 ng/mL	26,78 ng/mL
3 ^{er} cuartil	30 ng/mL	33 ng/mL	36 ng/mL	34 ng/mL
Max	154 ng/mL	154 ng/mL	154 ng/mL	154 ng/mL

Tabla 10. Solicitudes de determinaciones séricas de calcifediol por patología

Patología	Nº det.	Patología	Nº det.
Enfermedad renal crónica	4223	Nefropatía diabética	141
Hipertensión arterial	2361	Urticaria	139
Osteoporosis	2217	Fracaso renal agudo	138
Diabetes	1991	Mareo	136
Obesidad	1270	Ansiedad	133
Hipotiroidismo	1043	Hipercalcemia	126
Fracturas	1041	Artrosis	122
Dislipemia	936	Enfermedad celíaca	120
Hiperparatiroidismo	884	Carencia vitamina B12+/- Ac. Fólico	120
Trasplante renal	709	Disfagia	119
Litiasis	655	Síndrome de Sjögren	118
Bocio multinodular normofuncionante	598	Artritis no específica	117
Artritis reumatoide	554	Infección por VIH	115
Déficit vitamina d	508	Nódulo tiroideo	115
Astenia	439	Infección por covid-19	114
Anemia	396	Hipertransaminasemia	109
Polimialgia reumática	389	Incidentaloma suprarrenal	106
Riesgo nutricional/desnutrición proteica	369	Infección del tracto urinario	105
Bypass gástrico	362	Neumonía	104
Neoplasia de mama	344	Diarrea	102
Enfermedad de Crohn	329	Trastorno de conducta alimentaria	97
Colitis ulcerosa	308	Alopecia	96
Dolor	299	Intolerancia fructosa, lactosa, sorbitol	90
Carcinoma tiroides	280	Disnea	89
Hipertiroidismo	254	Perdida de peso	88
Lumbalgia	241	Cirrosis	87
Espondilitis anquilopoyética	233	Esterilidad	85
Proteinuria	224	Artritis psoriasisica	81
Artralgia	215	Pancreatitis crónica	81
Glomerulonefritis	210	Control embarazo	73
Insuficiencia cardíaca	183	Leucemia	72
Poliquistosis renal	175	Aplastamiento vertebral	71
Lupus eritematoso sistémico	167	Monorreno	71
Gastrectomía	167	Estudio de fertilidad y Reproducción asistida	70
Dolor abdominal	160	Depresión	68
Osteopenia	153	Cardiopatía isquémica	68
Esclerosis múltiple	151	Linfoma	64
Aritmia cardíaca por Fibrilación auricular	150	Alteraciones menstruales	64
Ferropenia	148	Esclerosis lateral amiotrófica	62
Hematuria	145	Síndrome febril	61

Tabla 11. Solicitud de determinaciones séricas de calcifediol por especialidad médica

Especialidad	Nºdet.	Especialidad	Nºdet.	Especialidad	Nºdet.	Especialidad	Nºdet.
Medicina Familiar	14213	Cardiología	294	Ginecología	97	Patología cervical	14
Nefrología	4642	Dermatología	273	Rehabilitación	92	Laboratorio	13
Reumatología	2990	Hematología	229	Reproducción humana	76	Obstetricia	12
Endocrinología	2781	Neurología	226	Alergia	63	Cirugía Maxilofacial	11
Medicina interna	1493	Psiquiatría general	197	Enfermedades autoinmunes	62	Neurocirugía	5
Dietética-Nutrición	1172	Cirugía general	187	Cirugía Vascular y Angiología	42	Investigación	5
Aparato Digestivo	1051	Urgencias generales	152	Hospitalización a Domicilio	38	Medicina preventiva	4
Traumatología	619	Respiratorio	148	Oftalmología	29	Consejo Genético	4
Urología	466	Salud Laboral	123	Medicina intensiva	23	Oncología radioterápica	3
Oncología médica	324	Enfermedades Infecciosas	108	Anestesia	18	Cuidados paliativos	3

Tabla 12. Concentraciones séricas de calcifediol (ng/mL) por Centros de Salud de Vitoria-Gasteiz

Centro de Salud	Min	1Q	Mediana	Media	3Q	Max
C.S. Zaramaga	4	14	23	28,54	34	154
C.S. San Martín	4	17	26	26,9	33	154
C.S. Gazalbide-Txagorritxu	4	17	25	26,51	33	154
C.S. Lakuabizkarra	4	15	23	25,98	32	154
C.S. Aranbizkarra ii	4	15	24	25,22	32	118
C.S. Aranbizkarra i	4	15	22	24,82	32	154
C.S. Olaguibel	4	15	23	24,45	31	154
C.S. Lakua-arriaga	4	15	22	24,44	31	103
C.S. Habana-Cuba	4	15	23	24,4	31	75
C.S. Salburua	4	14	23	23,75	32	96
C.S. Abetxuko	4	15	22	23,74	30	62
C.S. Zabalzana	4	15	22	23,47	30	66
C.S. Casco Viejo Vitoria	4	13	22	23,4	30	154
C.S. Sansomendi	4	15	22	23,3	30	154
C.S. Olarizu	4	14	21	22,92	29	98

Tabla 13. Procedencia de la solicitud de la determinación sérica de calcifediol por Centros de Salud de la OSI Araba

C.S.	Nº	C.S.	Nº	C.S.	Nº	C.S.	Nº
C.S. Olaguibel	308 3	C.S. Bergara	354	C.S. Laguardia	84	C. Moreda	26
C.S. Zaramaga	168 6	C.S. Sansomendi	335	C. Cigoitia-Gopegi	82	C. Navaridas	23
C.S. Arrasate	946	C.S. Aranbizkarra ii	328	C. Iruña de Oca	75	C. Villabuena de Álava	23
C.S. San Martín	884	C.S. Aretxabaleta	327	C. Aramaio	71	C.S. Treviño	23
C.S. Olarizu	657	C.S. Oyon	300	C. Asparrena	65	C. Ribera baja	21
C.S. Aranbizkarra i	621	C. Labastida	204	c. Zambrana	64	C. Barrundia-ozaeta	20
C.S. Lakuabizkarra	574	C. Zuya	159	C. Antzuola	55	C. Arrazua-Ubarrundia (durana)	18
C.S. Salvatierra	550	C. Legutiano	138	C. Bernedo	54	C. Cuartango	17
C.S. Zabalzana	541	C. Eskoriatza	117	C. Valdegovia	47	C. Ribera alta	17
C.S. Oñati	524	C. Arraia-maeztu	106	C. Elvillar	43	C. Berantevilla	15
C.S. Habana-Cuba	476	C.S. Abetxuko	105	C.S. Campezo	41	C. Ubidea	15
C.S. Casco Viejo Vitoria	464	C. Alegría-Dulantzi	103	C. Urcabustaiz	39	C. Elgeta	12
C.S. Salburua	408	C. Lanciego	96	C. Otxandio	37		
C.S. Lakua	405	C. Elciego	92	C. Leza	27		

Tabla 14. Presentación farmacéutica de tratamiento de vitamina D en la OSI Araba

Nombre medicamento	Prescripción habitual	Nº prescripciones (%)
Hidroferol® 0,1mg/ml 10ml gotas orales en solución	diaria	640 (26,78)
Deltius® 25.000 UI/2,5ml 1 frasco 2,5ml solución oral	semanal/mensual	441 (18,45)
Hidroferol® 0,266mg 10 ampollas bebibles 1,5ml solución oral	mensual	732 (30,63)
Hidroferol® 0,1mg/ml 20ml gotas orales en solución	diaria	196 (8,20)
Hidroferol® 0,266mg 10 cápsulas blandas (blister pvc/pvdc-aluminio)	mensual	165 (6,90)
Hidroferol choque® 3g 1 ampolla bebible 1,5ml solución oral	dosis única	64 (2,67)
Deltius® 10.000UI/ml 1 frasco 10ml gotas orales en solución	diaria	63 (2,63)
Hidroferol® 0,266mg 5 cápsulas blandas (blister pvc/pvdc-aluminio)	mensual	52 (2,17)
Deltius® 25.000UI/2,5ml 4 frascos de 2,5ml solución oral	semanal/mensual	37 (1,54)

16.11. ANEXO 11: MENCIÓN A PEDIATRÍA

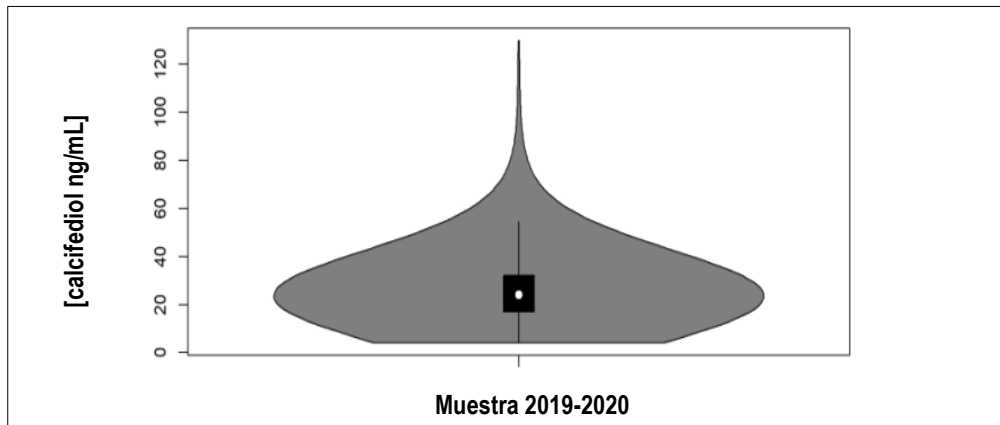


Figura 13. Dispersión de concentraciones séricas de calcifediol en pacientes ≤ 14 años

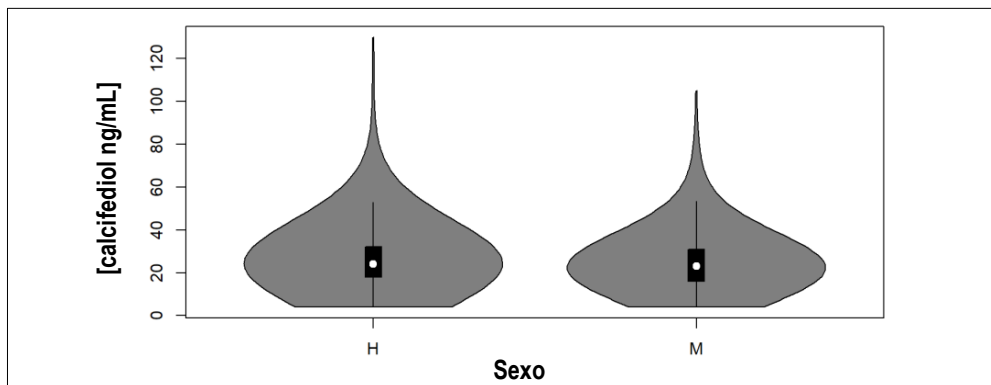


Figura 14. Dispersión de concentraciones séricas de calcifediol (ng/mL) por género en ≤ 14 años

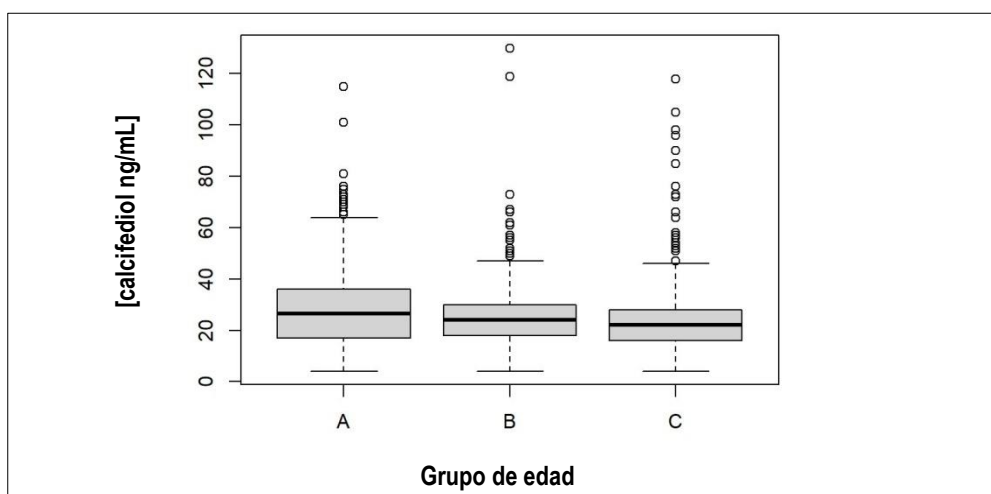


Figura 15. Dispersión de concentraciones séricas de calcifediol (ng/mL) por edad en ≤ 14 años

Leyenda figura 15: A(≤ 5 años), B (>5 y ≤ 10 años), C(>10 años)

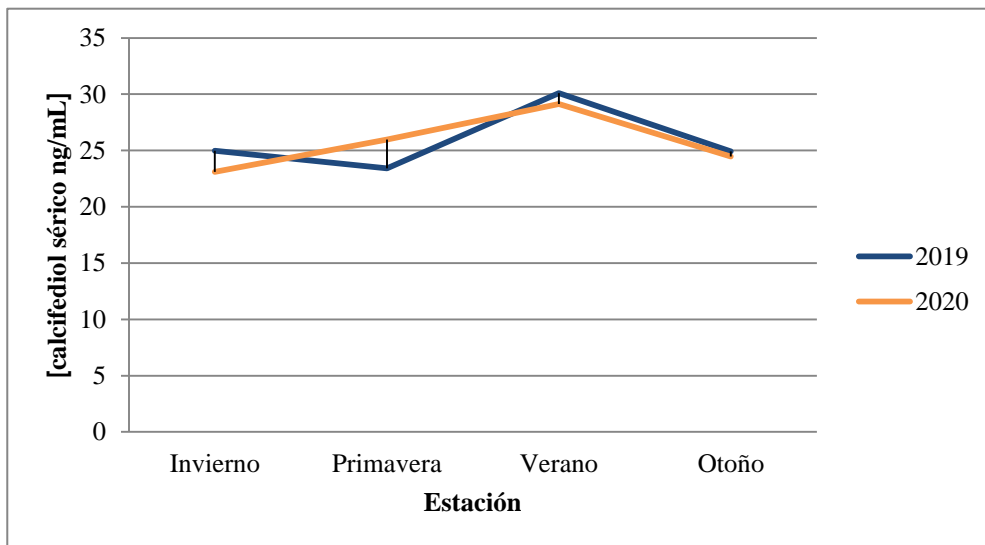


Figura 16. Concentraciones séricas de calcifediol por estación en ≤ 14 años

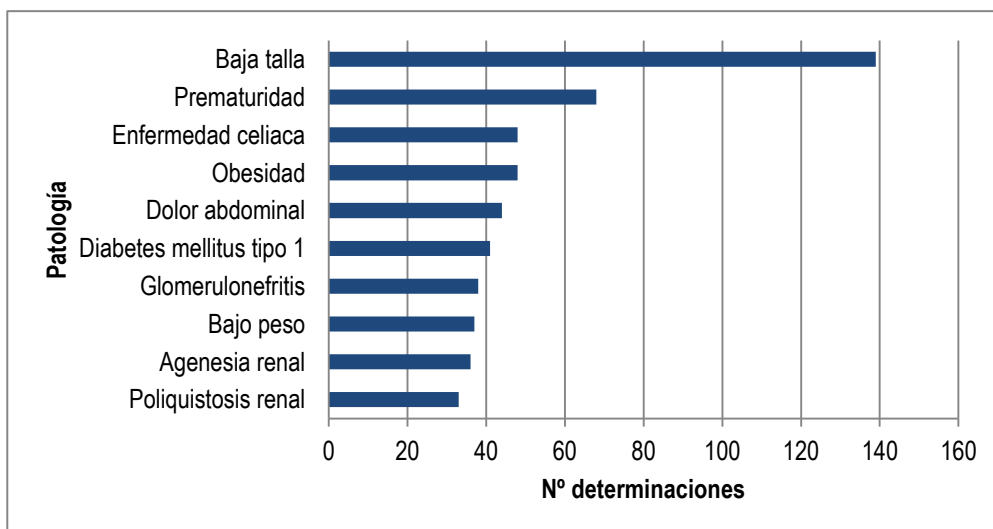


Figura 17. Determinaciones séricas de calcifediol por patología en ≤ 14 años