

Artículo de Revisión / Review Article

El rol de la vitamina D sobre el riesgo de SARS-CoV-2/COVID-19 parte II: Requerimientos de vitamina D en niños, niñas y adolescentes

The role of vitamin D on the risk of SARS-CoV-2 / COVID-19 part II: Requirements of vitamin D in boys, girls and adolescents

Héctor Fuentes-Barría^{1*}. <http://orcid.org/0000-0003-0774-0848>
Raúl Aguilera-Eguía². <http://orcid.org/0000-0002-4123-4255>
Catalina González-Wong³. <http://orcid.org/0000-0003-0360-8567>
Brenda Herrera-Serna⁴. <http://orcid.org/0000-0002-3347-2069>
Olga López-Soto⁴. <http://orcid.org/0000-0002-5045-820X>

1. Programa Magíster en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte Aplicadas al Entrenamiento, Rehabilitación y Reintegro Deportivo; Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Santiago, Chile.
2. Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Carrera de Kinesiología, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile.
3. Programa Magíster de Gestión en Salud, Facultad de Salud, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.
4. Universidad Autónoma de Manizales, Manizales, Colombia.

*Dirigir correspondencia: Héctor Fuentes-Barría.
Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás,
Ejército Libertador 146, Santiago, Chile. E-mail: hectorfuentesbarria@gmail.com

Este trabajo fue recibido el 30 de abril de 2021.
Aceptado con modificaciones: 12 de mayo de 2021.
Aceptado para ser publicado: 01 de junio de 2021.

RESUMEN

El objetivo de esta revisión narrativa fue analizar los resultados de la literatura recientemente publicada sobre el rol de la vitamina D y su posible asociación con los mecanismos de acción sobre el COVID-19 en niños, niñas y adolescentes para lo cual se consultaron las bases de datos: Medline/Pubmed, CENTRAL, Scopus, SciELO y el motor de búsqueda Google Académico en abril del 2021. La estrategia de búsqueda se realizó combinando el uso de los operadores booleano AND y OR, utilizando las siguientes palabras: COVID-19; SARS-CoV-2; Vitamin; Vitamin D; Deficiency; Pediatrics. Child; Adolescent. Las recomendaciones de diversas organizaciones sugieren una suplementación de entre 400 a 1.000 UI/día para mantener u obtener un nivel sérico suficiente (>30 ng/ml) en niños, niñas y adolescentes, sugiriendo la evidencia una posible relación entre los estados de insuficiencia (<30 ng/ml) con la incidencia y evolución del cuadro clínico del COVID-19. Esta revisión narrativa concluye la existencia de una probable asociación entre la insuficiencia de vitamina D con la incidencia y evolución del cuadro clínico COVID-19, aun cuando estas asociaciones son controversiales producto de la escasa evidencia para la población estudiada. Se requiere de más estudios clínicos aleatorizados que permitan tomar decisiones clínicas. Palabras clave: Adolescente; COVID-19; Deficiencia vitamina D; Niño; Pediatría; SARS-CoV-2; Vitamina D.

ABSTRACT

The objective of this narrative review was to analyze the results of the recently published literature on the role of vitamin D and its possible association with the mechanisms of action on COVID-19 in children and adolescents. The following

databases were consulted: Medline / Pubmed, CENTRAL, Scopus, SciELO and the Google Scholar search engine in April 2021. The search strategy was carried out combining the use of Boolean operators ("AND", "OR") using the following words: COVID-19; SARS-CoV-2; Vitamin; Vitamin D; Deficiency; Pediatrics. Child; Adolescent. The recommendations of various organizations suggest a supplementation of between 400 to 1.000 IU / day to maintain or obtain a sufficient serum level (> 30 ng / ml) in children and adolescents, the evidence suggesting a possible relationship between insufficiency states (<30 ng / ml) with incidence and evolution of COVID-19. This narrative review concludes that there is a probable association between vitamin D insufficiency with the incidence and evolution of COVID-19, even when these associations are controversial as a result of the scant evidence for the population studied. More randomized clinical trials are required to allow clinical decisions to be made.

Keywords: Adolescent; Child; COVID-19; Pediatrics; SARS-CoV-2; Vitamin D; Vitamin D Deficiency.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) el 30 de enero del 2020 declaró epidemia COVID-19 a una nueva enfermedad que se inició en la ciudad de Wuhan en China, cuya etiología se atribuyó a un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2¹. Esta nueva enfermedad se caracteriza por presentarse en forma asintomática, presintomática, paucisintomática y sintomática en múltiples manifestaciones clínicas como el resfriado común, neumonía, afección cardíaca y síndrome Inflamatorio Sistémico en niños, niñas y adolescentes siendo esta última manifestación de gran importancia debido a sus potenciales consecuencias sobre la salud cardiovascular en niños, niñas y adolescentes^{2,3,4,5,6}.

El COVID-19 se expresa entre 2 a 14 días luego de haber adquirido el virus mediante la posible inhalación de aerosoles y gotitas respiratorias producto de contactos estrechos, registrando una alta capacidad de transmisión reproductiva básica ($R_0 = 1,4$ a $2,5$) que ha generado un potencial de saturación de los sistemas de salud a nivel mundial (188,5 millones casos positivos y 4 millones de muertos según la Universidad Johns Hopkins)^{7,8,9}. En este contexto, la OMS ha recomendado una serie de medidas de prevención y control que incluyen principalmente el lavado de manos con frecuencia, uso de mascarilla, distanciamiento social y el régimen de cuarentenas entre otras medidas¹⁰. No obstante, estas acciones han reportado una baja efectividad sobre la propagación del virus, generando un creciente interés por parte de la comunidad científica en indagar métodos alternativos de prevención entre los cuales la vitamina D ha obtenido una gran atención producto de sus posibles beneficios pleiotrópicos atribuidos a infecciones virales similares a las generadas por el SARS-CoV-2^{11,12,13}.

La evidencia reciente ha postulado una posible asociación entre un nivel sérico insuficiente de 25-OH vitamina D (<30 ng/ml) con una mayor incidencia de COVID-19¹⁴. Por tanto, ha sugerido la suplementación con esta vitamina como un método eficaz para prevenir y/o tratar esta enfermedad en población pediátrica, sin embargo, estas asociaciones aún son objeto de debate producto de la comorbilidad asociada a otros trastornos respiratorios^{14,15,16,17}.

Por esta razón, el propósito de la revisión fue analizar críticamente la evidencia publicada sobre el rol de la vitamina D y su posible asociación con los mecanismos de acción sobre el COVID-19 en niños, niñas y adolescentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa consultando las bases de datos: Medline/Pubmed, CENTRAL, Scopus, SciELO y el motor de búsqueda Google Académico en abril del 2021. La estrategia de búsqueda se realizó combinando el uso de los operadores booleano AND y OR con los siguientes términos MeSH: COVID-19; SARS-CoV-2; Vitamin; Vitamin D; Deficiency; Pediatrics; Child; Adolescent. Se incluyeron en esta revisión, estudios que evaluaron el efecto de la vitamina D sobre el COVID-19 en niños, niñas y adolescentes.

SARS-CoV-2/COVID-19

Hasta el año 2019 existían solo seis tipos de coronavirus, cuatro relacionados a cuadros de resfriado común (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1) y dos asociados al síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)¹⁸. Sin embargo, la nueva pandemia COVID-19 atribuida al SARS-CoV-2 ha generado en quienes adquieren este virus diversos cuadros clínicos tanto asintomáticos como sintomáticos con potencial para generar fiebre, tos, rinorrea, dolor de cabeza, dolor de garganta y diarrea compatibles con el resfriado común, neumonía y síndrome Inflamatorio Sistémico^{2,3,4,5,6}, siendo este último de gran relevancia en población pediátrica, puesto que se ha relacionado con la elevada presencia de ferritina (> 500 ng / ml), dímeros D y fibrinógeno. Además de altos niveles de interleucinas (IL-1, 6 y 8), cuya presencia está asociada con alteraciones inflamatorias sobre los siguientes sistemas: nervioso central (meningitis aséptica, dolor de cabeza o estado mental), cardiovascular (hipotensión y shock circulatorio), respiratorio (tos y congestión), gastrointestinal (gastroenteritis viral o enfermedad inflamatoria intestinal con náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal) y visual (inyección conjuntival)^{4,5}.

El SARS-CoV-2 es un virus de ácido ribonucleico (ARN) de cadena simple envuelto, que comparte el 79,5% del genoma de su predecesor (SARS-CoV)¹⁹. Este virus ingresa a las células susceptibles a infección por medio de la enzima convertidora angiotensina 2 (ACE2, por su sigla en inglés), cuya expresión se da en órganos como el pulmón, corazón, riñones e intestino, sugiriendo este mecanismo una unión del SARS-CoV-2 con el complejo ACE2, mientras que la replicación viral ocurre a nivel del epitelio mucoso en las vías respiratorias altas, las cuales son susceptibles

a propagar la infección hacia las vías respiratorias bajas y mucosa gastrointestinal^{18,19,20,21,22,23}, de modo tal que, la mayor respuesta inmune en niños, niñas y adolescentes se relaciona a la maduración incompleta del complejo ACE2 en comparación a los adultos^{2,24}. Por otro lado, como ya se expuso anteriormente el SARS-CoV-2 y sus patologías derivadas como el síndrome Inflamatorio Sistémico generan la llamada “tormenta de citoquinas” que induce una exacerbación inflamatoria involucrada en la generación de daño multisistémico y potencial falla multiorgánica, siendo la acción del interferón de tipo 1 (IFN-1) el encargado de generar un efecto antiviral en fases de infección prematuras gobernadas por los macrófagos derivados de monocitos y células dendríticas del torrente sanguíneo²⁴.

Vitamina D y COVID-19

Existen cinco formas de vitamina D (D1-D5) entre las cuales la vitamina D2 (ergocalciferol) y vitamina D3 (colecalciferol) son las más estudiadas. La vitamina D2 se obtiene mediante la ingesta dietética, mientras que la vitamina D3 es obtenida mediante la síntesis cutánea por medio de una reacción entre las glándulas sebáceas y la luz ultravioleta de longitudes de onda entre 290 y 320 nm. Tanto el ergocalciferol como colecalciferol son transportados por medio del torrente sanguíneo hacia el hígado, lugar donde se transforman en el metabolito inactivo 25(OH) D

que posteriormente, es liberado hacia el riñón que luego de una serie de tres procesos de hidroxilación mediados por el citocromo P450 y el receptor de vitamina D (RVD) dará lugar al metabolito activo calcitrol o 1,25(OH) D (Figura 1)^{24,25,26,27,28}.

Algunos estudios plantean una mayor respuesta inmunológica en población pediátrica relacionada con la maduración incompleta del complejo ACE^{22,24}. En este sentido, el posible efecto pleiotrópico inmunomodulador de la vitamina D sobre las infecciones virales del tracto respiratorio como el SARS-CoV-2 ha sugerido una acción de esta vitamina sobre la tormenta de citoquinas y los péptidos antimicrobianos presentes en las células T helper tipo 2 (Th2) que inhiben la acción de las células T colaboradoras tipo 1 (Th1) responsables de la supresión de las citoquinas inflamatoria IL-2 e interferón gamma (INF-γ) presentes en infecciones virales como el SARS-CoV-2^{12,13,29,30,31}. Por otro lado, también se ha planteado una acción directa moduladora del Sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) vinculada con la recuperación del balance entre el complejo ACE/ACE-2 y su impacto sobre el ingreso y replicación viral a nivel pulmonar^{32,33,34,35}. Sin embargo, esta asociación aún es controversial, debido a que algunos estudios no han reportado la existencia de una asociación entre las infecciones de tracto respiratorio y los niveles séricos de vitamina D (Figura 2)^{36,37}.

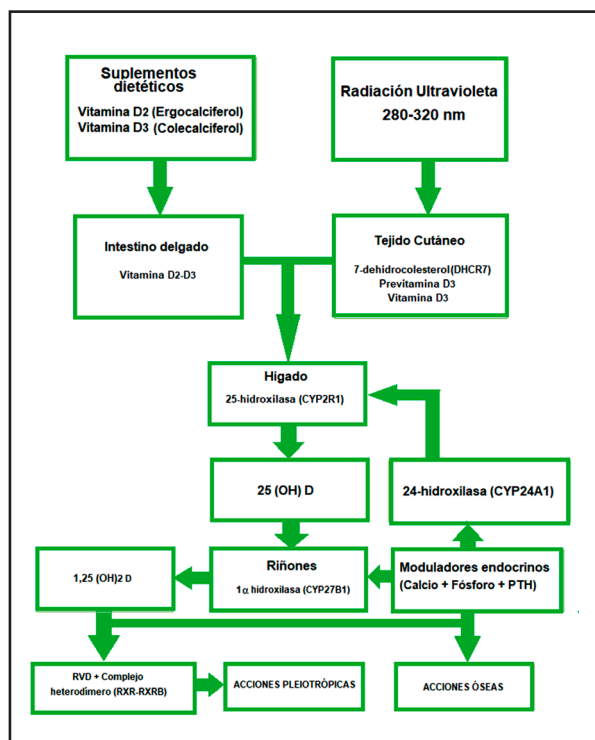


Figura 1: Metabolismo de la vitamina D. Fuente: Adaptado de Holick et al²⁶.

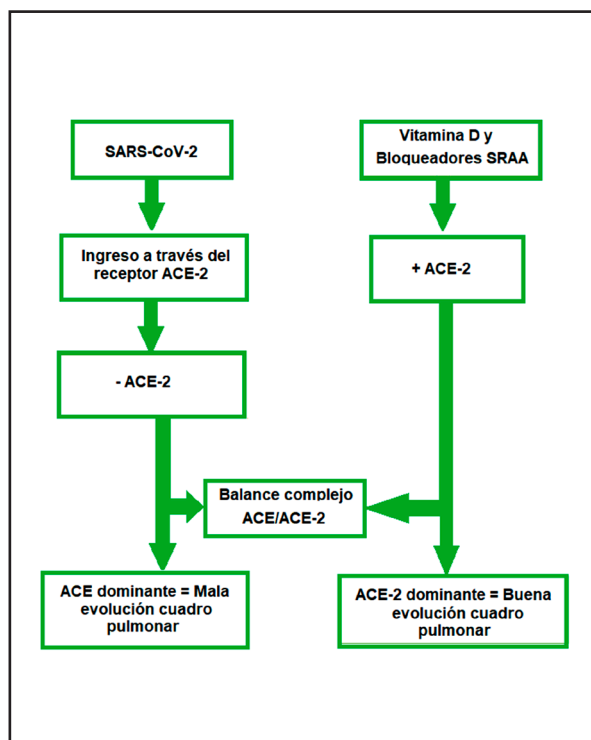


Figura 2: Posible acción de la vitamina D sobre el mecanismo de entrada y replicación del SARS-CoV-2/COVID-19 a nivel pulmonar. Fuente: Adaptación del trabajo Mansur et al³⁷.

Niveles y requerimientos de vitamina D

En la actualidad, no existe un criterio único para la evaluación sérica de los niveles de vitamina D evaluados mediante su metabolito 25-hidroxivitamina D - 25(OH)D como también, para las recomendaciones de ingesta³⁸. En este sentido, existen diversos puntos de corte sérico para los estados de suficiencia^{26,39}. No obstante las clasificaciones más ampliamente utilizadas son las propuestas por la Academia Nacional de Medicina de Estados Unidos (NAM, por su sigla en inglés) que establece un valor >20/ml. La Sociedad Endocrina de Estados Unidos (EUA, por su sigla en inglés) que considera un valor >30 ng/ml para suficiencia, mientras que otras organizaciones como el Consejo Nórdico (Norden, por su sigla en inglés), Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por su sigla en inglés), países europeos germano parlantes (DACH, por su sigla en inglés), Reino Unido (UK por su sigla en inglés) y OMS no poseen un consenso debido a las circunstancias clínicas presentes en las diversas poblaciones (Tabla 1)^{26,39}.

En cuanto al requerimiento de vitamina D para niños, niñas y adolescentes, la EUA recomienda ingerir entre 400 a 1.000 UI/día de vitamina D para alcanzar niveles de suficiencia asociados a beneficios óseos y pleiotrópicos en poblaciones sanas con riesgo de deficiencia, mientras que la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP, por su sigla en inglés), Sociedad Endocrina Pediátrica (PES, por su sigla en inglés), EFSA, la Sociedad Europea de

Gastroenterología y Hepatología Pediátrica (ESPGHAN, por su sigla en inglés), DACH, UK, Norden, NAM y la OMS recomiendan una suplementación de entre 400 a 800 UI/día. Por tanto, se podría concluir que no existe un consenso entre las distintas organizaciones, aspecto que puede ser atribuido a la heterogeneidad poblacional y circunstancias clínicas (Tabla 2)^{26,39,40}.

En la actualidad, existe una creciente evidencia que relaciona la insuficiencia de vitamina D con el riesgo de COVID-19 en niños, niñas y adolescentes planteándose una posible relación entre el polimorfismo de los citocromos P450 y los niveles séricos de esta vitamina asociados a un factor protector ante la infección y evolución del cuadro clínico generado por COVID-19⁴¹.

Algunos metaanálisis realizados en población general reportan efectos protectores luego de un régimen de suplementación diario, además de una asociación entre la insuficiencia de vitamina D con la incidencia y evolución del cuadro clínico asociado a COVID-19 (Tabla 3)^{32,42,43,44,45,46}, mientras que otros estudios realizados en poblaciones pediátricas, siguiendo esta misma línea, plantean una posible relación entre los niveles de vitamina D con la incidencia y gravedad del cuadro clínico asociado a COVID-19, sugiriendo controlar en esta población los niveles de vitamina D, cuando se utiliza una suplementación con dosis iguales o superiores al rango de ingesta máxima tolerable producto de reportes de toxicidad por hipercalcemia severa y raquitismo (Tabla 4)^{14,16,17,39,47}.

Tabla 1. Clasificación de niveles séricos de 25 (OH) D (ng/ml) según distintas organizaciones.

| Nivel sérico de 25 (OH) D | EUA | NAM | UK | Norden | DACH | EFSA | OMS |
|---------------------------|-------|--------|----|--------|------|------|-----|
| Deficiencia Severa | ≤12 | <5 | 10 | - | - | - | <11 |
| Deficiencia | ≤20 | 5-15 | - | 20 | 20 | 20 | - |
| Insuficiencia | 21-29 | 16-20 | - | - | - | - | - |
| Suficiencia | 30-60 | 21-100 | - | - | - | - | - |
| Toxicidad | >150 | - | - | - | - | - | - |

EUA Endocrine Society United States; NAM: National Academy of Medicine; UK: United Kingdom; Norden: países nórdicos; DACH: Alemania, Austria y Suiza; EFSA: European Food Safety Authority; OMS: Organización Mundial de la Salud.
Fuente: Adaptación del del trabajo de Holick et al²⁶ y Turer et al³⁹.

Tabla 2. Recomendaciones pediátricas sobre la ingesta de vitamina D.

| Edad cronológica | AAP, PES, UK y Norden | DACH | NAM | | | | EUA | | EFSA y ESPGHAN | |
|------------------|-----------------------|----------|---------|----------|----------|---------|-----------|---------|----------------|---------|
| | EAR (UI) | EAR (UI) | AI (UI) | EAR (UI) | RDA (UI) | UL (UI) | EAR (UI) | UL (UI) | RDA (UI) | UL (UI) |
| 0-6 meses | 400 | 400 | 400 | - | - | 1.000 | 400-1.000 | 2.000 | 400 | 1.000 |
| 6-12 meses | 400 | 400 | 400 | - | - | 1.500 | 400-1.000 | 2.000 | 400 | 1.000 |
| 1-3 años | 400 | 800 | - | 400 | 600 | 2.500 | 600-1.000 | 4.000 | - | 2.000 |
| 4-8 años | 400 | 800 | - | 400 | 600 | 3.000 | 600-1.000 | 4.000 | - | 2.000 |
| 9-11 años | 400 | 800 | - | 400 | 600 | 4.000 | 600-1.000 | 4.000 | - | 2.000 |
| 12-18 años | 400 | 800 | - | 400 | 600 | 4.000 | 600-1.000 | 4.000 | - | 4.000 |

AAP: American Academy of Pediatrics; Pediatric Endocrine Society; UK: United Kingdom; Norden: países nórdicos; DACH: Alemania, Austria y Suiza; NAM: National Academy of Medicine; EUA: Endocrine Society United States; EFSA: European Food Safety Authority; ESPGHAN: European Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology; AI: ingesta adecuada, EAR: requerimiento promedio estimado, RDA: ingesta dietética recomendada, UL: nivel de ingesta superior tolerable. UI: Unidades Internacionales.

Fuente: Adaptación del trabajo de Holick et al²⁶, Turer et al³⁹, Vogiatzi et al⁴⁰.

Vitamina D y COVID-19 en población pediátrica de Chile

En Chile, existe una población de 17,5 millones de los cuales 3,5 millones corresponden a menores de 15 años no siendo considerada esta población para la primera evaluación de niveles séricos de vitamina D realizada por la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 (ENS 2016-2017)^{48,49}. No obstante, otros estudios realizados en niños, niñas y adolescentes chilenos han reportado estados de insuficiencia para esta población^{50,51}.

Esta deficiencia se ha relacionado a múltiples factores entre los cuales destaca la inseguridad alimentaria asociada a la pandemia COVID-19 y sus repercusiones sociales, económicas y políticas que han afectado tanto a Chile como al resto de los países del mundo^{52,53}. En este sentido, organizaciones como la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) han recomendado crear y/o mejorar programas de entrega de alimentos, motivo por el cual, Chile ha invertido múltiples recursos económicos en planes gubernamentales como el Ingreso Familiar de Emergencia, Bonos Clase Media y entrega de canastas alimentarias durante la pandemia,

siendo esta última ayuda fundamental para combatir la inseguridad alimentaria^{54,55,56}.

Las estrategias para el combate de la inseguridad alimentaria producto del confinamiento, la baja ingesta por causa del limitado número de fuentes alimentarias de esta vitamina y la baja síntesis cutánea causada por la ubicación geográfica de las ciudades al sur de Talca (latitud >35°S) han planteado la necesidad de mejorar la legislación en torno al límite máximo de fortificación para niños mayores de 4 años (40% de la dosis diaria recomendada) y menores de 1 año (120 UI/100 kcal)^{55,57,58,59,60}, puesto que según la ENS 2016 - 2017 menos del 10% de la población chilena consume alimentos ricos en vitamina D como los pescados al menos dos veces por semana generando un déficit en torno al 28% sobre los 400 UI/día recomendados por el NAM⁶¹. En este contexto, si bien esta normativa ha logrado disminuir efectivamente las tasas de raquitismo infantil, aún no logra prevenir la deficiencia de vitamina D, por tanto, el costo-beneficio de una política de fortificación alimentaria para esta vitamina podría significar una potencial mejora tanto de los niveles séricos como de sus potenciales consecuencias para esta población producto de la deficiencia⁶².

Tabla 3. Metaanálisis que identifican una asociación entre la insuficiencia de 25 (OH) D con la incidencia y evolución del cuadro clínico del COVID-19 en población general.

| Autor/Año | Objetivo | Características muestra analizada | Resultados principales | Punto sérico de corte (ng/ml) | Conclusiones |
|-----------------------------------|---|------------------------------------|--|--|--|
| Nanyang et al 2021 ³² | Evaluar la asociación entre un nivel bajo de vitamina D y COVID-19 | 361.934 participantes | Riesgo de COVID-19 (OR= 1,43; IC 95%: 1,00 a 2,05) Niveles de vitamina D (DME= -0,37, IC 95%= -0,52 a -0,21) | Deficiencia <20 Insuficiencia 21-29 | La deficiencia de vitamina D se asoció a mayor incidencia de COVID-19 |
| Jolliffe et al 2020 ⁴² | Determinar si la vitamina D reducía el riesgo de infección respiratoria aguda (IRA) en general y evaluar si los efectos de la vitamina D sobre el riesgo de IRA variaban según concentración inicial de 25 (OH) D y/o régimen de dosificación | 46.331 participantes (0 a 95 años) | Riesgo IRA (OR= 0,91; IC 95%: 0,84 a 0,99) Régimen de dosificación diario (OR= 0,75; IC 95%: 0,61 a 0,93) Dosis diarias de 400-1000 UI/día (OR= 0,70; IC 95%: 0,55 a 0,89) Duración intervención ≤12 meses (OR= 0,82; IC 95%: 0,72 a 0,93) Eventos adversos graves (OR= 0,97; IC 95%: 0,86 a 1,09) | Deficiencia grave <10 Deficiencia moderada 10-19 Insuficiencia 20-29 | La vitamina D redujo la incidencia de IRA |
| Akbar et al 2021 ⁴³ | Evaluar si un nivel bajo de 25-OHD sérico está asociado con la susceptibilidad al COVID-19, la gravedad y la mortalidad relacionada con el COVID-19 | 999.179 participantes | Tasa infección por COVID-19 (OR= 2,71; IC 95%: 1,72 a 4,29) Gravedad de COVID-19 (OR= 1,90; IC 95%: 1,24 a 2,93) Mortalidad (OR= 3,08; IC 95%: 1,35 a 7,00) | Insuficiencia 20 a 30 | La insuficiencia de vitamina D se asoció con infección por COVID-19, además de presentación de cuadros clínicos graves |
| Munshi et al 2021 ⁴⁴ | Correlacionar, en pacientes ancianos hospitalizados por infección por SARS-CoV-2, las concentraciones séricas de 25OH-Vitamina D (25OHD) con parámetros clínicos de afectación pulmonar | 376 participantes | Gravedad de COVID-19 (DME=-0,58; IC95% -0,83 a -0,34) | Insuficiencia 6,1-11,4 clínicos graves | Los niveles de vitamina D podrían ser útiles para evaluar incidencia de cuadros de COVID-19 |
| Shah et al 2021 ⁴⁵ | Comprender el efecto de la suplementación oral de vitamina D en la necesidad de la unidad de cuidados intensivos (UTI) y la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 | 532 participantes | Requerimiento UTI (OR= 0,36; IC 95%: 0,21 a 0,62) Mortalidad (OR= 0,93; IC 95%: 0,41 a 2,11) | - | Los niveles de vitamina D tienen potencial de mejora sobre cuadro clínico de COVID-19 en pacientes hospitalizados |

...continuación Tabla 3.

| Autor/Año | Objetivo | Características muestra analizada | Resultados principales | Punto sérico de corte (ng/ml) | Conclusiones |
|----------------------------------|---|-----------------------------------|--|-------------------------------|--|
| Pereira et al 2020 ⁴⁶ | Evaluar la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la gravedad de COVID-19, mediante un análisis de la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en personas con la enfermedad | 372.332 participantes | Tasa infección por COVID-19 (OR = 1,35; IC 95% = 0,80 a 1,88) Gravedad de COVID-19 (OR = 1,64; IC 95% = 1,30 a 2,09) Requerimiento hospitalización (OR = 1,81, IC 95% = 1,41 a 2,21) Mortalidad (OR = 1,82, IC 95% = 1,06 a 2,58) | Deficiencia <20 | La vitamina D no se asocia a mayor incidencia de COVID-19, pero si a gravedad del cuadro clínico |

Fuente: Adaptación de los trabajos de Nanyang et al³², Jolliffe et al⁴², Akbar et al⁴³, Munshi et al⁴⁴, Shah et al⁴⁵, Pereira et al⁴⁶.

Tabla 4. Principales asociaciones entre vitamina D y COVID-19 en niños, niñas y adolescente.

| Autor/Año | Tipo artículo | Objetivo | Conclusiones |
|-----------------------------------|--------------------|---|---|
| Yilma et al, 2020 ¹⁴ | Original | Investigar la prevalencia y la importancia clínica de la deficiencia de vitamina D en niños con COVID-19. | Los valores de vitamina D pueden estar asociados con la incidencia y tratamiento del COVID-19. |
| Panfili et al, 2021 ¹⁶ | Revisión narrativa | Describir el papel inmunomodulador de la vitamina D y sus efectos sobre algunas enfermedades infecciosas y autoinmunes que podrían compartir similitudes con Covid-19 | La vitamina D podría modular la respuesta inmunitaria |
| Nadiger et al, 2021 ¹⁷ | Original | Describir las características clínicas y niveles de vitamina D. | La mayoría de los pacientes que requirieron UCI por COVID-19 reportaron obesidad y deficiencia de vitamina D |
| Vogiatzi et al 2014 ⁴⁰ | Revisión narrativa | Describir los cambios en el metabolismo de la vitamina D durante la intoxicación, además de las causas y síntomas de la toxicidad junto a su tratamiento | Los casos de intoxicación por vitamina D son escasos. No obstante, se recomienda controlar los niveles de vitamina D cuando se utilizan dosis iguales o superiores al rango superior recomendado. |
| Reyes et al, 2021 ⁴⁷ | Carta editor | Poner en alerta sobre la Hipervitaminosis D en niños en Chile | No se recomienda superar las dosis de suplementación recomendadas producto del riesgo de hipercalcemia severa |

Fuente: Adaptación de los trabajos de Yilmaz et al¹⁴, Panfili et al¹⁶, Nadiger et al¹⁷, Vogiatzi et al⁴⁰, Reyes et al⁴⁷.

CONCLUSIONES

Existe una probable asociación entre estados séricos insuficientes de vitamina D con la incidencia y evolución del cuadro clínico del COVID-19, aun cuando estas asociaciones no están confirmadas y son controversiales debido a la escasa evidencia en niños, niñas y adolescentes. Se requiere de mayores estudios clínicos aleatorizados que permitan tomar decisiones clínicas.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization. Geneva (Suiza); 2020. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55: 2565-2575.
- de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55: 1892-1899.
- Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39: 340-346.
- Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev.* 2021; 38: 51-57.
- Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, Cameron SJ, Chan T, Harding CV, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Circ Res.* 2021; 16(128): 1214-1236.
- Pastrian-Soto G. Genetic and molecular basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) mechanisms of pathogenesis and Immune. *Int. J. Odontostomat* 2020; 14: 331-337
- Johns Hopkins University.COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center.<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med.* 2020; 9: 575.
- Zhao, G. Taking preventive measures immediately: Evidence from China on COVID-19. *Gac Sanit.* 2020; 34: 217-219.
- Saurabh K, Ranjan S. Compliance and Psychological Impact of Quarantine in Children and Adolescents due to Covid-19 Pandemic. *Indian J Pediatr.* 2020; 87: 532-536.
- Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol.* 2019; 29: e2032.
- kara M, Ekiz T, Ricci V, Kara Ö, Chang K-V, Özçakar L. Scientific Strabismus' or two related pandemics: Coronavirus disease and vitamin D deficiency. *Br J Nutr.* 2020; 124: 736-741.
- Yılmaz K, Şen V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55: 3595-3601.
- 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.
- Panfili FM, Roversi M, D'Argenio P, Rossi P, Cappa M, Fintini D. Possible role of vitamin D in Covid-19 infection in pediatric population. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44: 27-35.
- nadiger m, hassor s, totapally b. vitamin d levels in children with covid-19 admitted to the PICU. *Crit Care Med.* 2021; 49: 54.
- Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: What we know So far. *Pathogens.* 2020; 9: 231.
- Mousavizadeh L, Chasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021; 54: 159-163.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020; 5: 562-569.
- Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell.* 2020; 181: 894-904.
- Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020; 581: 215-220.
- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020; 9: 1-7.
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020; 80: 607-613.
- Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95: 1357-1364.
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18: 153-165.
- Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and autoimmune diseases: ¿Is vitamin D receptor (VDR) polymorphism the culprit? *Isr Med Assoc J.* 2017; 19: 438-443.
- Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiríksdóttir G, Gaksch M, Grübler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One.* 2017; 12: e0180512.
- Sharifi A, Vahedi H, Nedjat S, Rafiei H, Hosseinzadeh-Attar MJ. Effect of single dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: A randomized placebo-controlled trial. *APMIS.* 2019; 127: 681-687.
- 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: E988.
- Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14: 561-565.
- Nanyang L, Jiahui S, Xiyuan W, Tingting Z, Ming Z, Hao L. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021; 104: 58-64.
- Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. Inhibitors of RAS might be a good choice for the therapy of COVID-19 pneumonia.

- Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi. 2020;43: E014.
34. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020; 81: 537-540.
 35. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide induced acute lung injury via regulation of the renin angiotensin system. *Mol Med Rep.* 2017; 16: 7432-7438.
 36. Ilie P.C, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2020; 32: 1195-1198.
 37. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Insera F, Ferder L, Manucha W. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clin Investig Arterioscler.* 2020; 32: 267-277.
 38. Herrera-Molina E, González NY, Low-Padilla E, Oliveros-Velásquez JD, Mendivelso-Duarte F, Gómez-Gómez O V, et al. Recommendations for the rational use of the 25-hydroxyvitamin D test Policy Brief. *Rev Colomb Nefrol.* 2019; 6: 179-192.
 39. Turer C, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D. deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics.* 2013; 131: 152-e161.
 40. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD. Drugs and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: A review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 1132-1141.
 41. Speeckaert MM, Delanghe JR. The influence of the genetic background of the host on vitamin D deficiency in children with COVID-19. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56: 1259-1260.
 42. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: Systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet.* 2021; 9: 276-292.
 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. Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, Elshazli RM, Jardak C, Sultana N, et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021; 93: 733-740.
 45. Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 & disease severity: A meta-analysis. *QJM.* 2021; hcab009.
 46. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020; 1-9.
 47. Reyes ML, Seiltgens C. Hypervitaminosis D, a note of caution. Is the increase associate to pandemic Covid19? Report of 5 cases. *Andes Pediatr.* 2021; 92: 316-317.
 48. National Statistics Institute. Synthesis of results CENSUS 2017. Chile's Government. <https://www.censo2017.cl/>
 49. Ministry of Health. National Health Survey 2016-2017. Chile's Government. <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>
 50. Brinkmanna K, Le Roy C, Iñiguez G, Borzutzky A. Severe vitamin D deficiency in children from Punta Arenas, Chile: Influence of nutritional status on the response to supplementation. *Rev Chil Pediatr.* 2015; 86: 182-188.
 51. Granfeldt MG, Zapata FD, Muñoz RS, Bello MMF, Victoriano R M, Mennickent CS, et al. Vitamin D concentrations in children and adolescents with celiac disease. *Rev Chil Pediatr.* 2018; 89: 499-505.
 52. Bonvecchio Arenas A, Bernal J, Herrera Cuenca M, Aldana MF, Gutiérrez M, Irizarry L, et al. Micronutrient recommendations for vulnerable groups in context of undernutrition, during the COVID-19 pandemic in Latin America. *Arch Latinoam Nutr.* 2019; 69: 259-273.
 53. Ramírez-Pereira M, Pérez Abarca R, Machuca-Contreras F. Public policies for health promotion in the context of Covid-19, in Chile, an approximation from the situational analysis. *Global Health Promotion.* 2021; 28: 127-136.
 54. FAO, CEPAL. Food systems and COVID-19 in Latin America and the Caribbean: food consumption habits and malnutrition. Bulletin. N°10, Santiago FAO.2020 <https://repositorio.cepal.org/handle/11362/45794>
 55. Rodríguez Osias L. Let's avoid food insecurity in COVID-19 time in Chile. *Rev Chil Nutr* 2020; 47: 347-349.
 56. CEPAL. Fiscal Panorama of Latin America and the Caribbean 2021: The challenges of fiscal policy in the transformative recovery post-COVID-19, Santiago, 2021. <https://www.cepal.org/es/publicaciones/46808-panorama-fiscal-america-latino-caribe-2021-desafios-la-politica-fiscal-la>
 57. Ministry of Health. Establishes nutritional guidelines on the use of vitamins and minerals in food. Exempt Resolution No. 394. Chile. 2005. <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=194953>
 58. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. Editorial: Low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51: 1434-1437.
 59. Ruiz-Roso MB, de Carvalho Padilha P, Mantilla-Escalante DC, Ulloa N, Brun P, Acevedo-Correa D, et al. Covid-19 confinement and changes of adolescent's dietary trends in Italy, Spain, Chile, Colombia and Brazil. *Nutrients.* 2020; 12: 1807.
 60. Acosta C, Parodi A, Medina Pizzali ML, Mosso. Vitamin D concentrations in children and adolescents with celiac disease. *Rev Chil Pediatr.* 2019; 90: 115-116.
 61. Margozzini P, Passi A. National Health Survey, ENS 2016-2017: A contribution to health planning and public policies in Chile. *Ars Medica.* 2018; 43: 30-34.
 62. Sandmann, A, Amling M, Barvencik F, König HH, Bleibler F. Economic evaluation of vitamin D and calcium food fortification for fracture prevention in Germany. *Public Health Nutrition.* 2017; 20: 1874-1883.