



**Universidad  
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD NORBERT WIENER**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**REVISIÓN CRÍTICA: EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D  
EN LA SUSCEPTIBILIDAD Y/O EVOLUCIÓN DE INFECCIONES  
RESPIRATORIAS AGUDAS EN PERSONAS MAYORES DE 18 AÑOS**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
ESPECIALISTA EN NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN NUTRICIÓN  
ONCOLÓGICA**

**AUTOR:**

**Mg. EDGARDO JHOFFRE, PALMA GUTIERREZ**

**ASESOR:**

**PhD. JOEL, DE LEON DELGADO**

**LIMA, 2020**



## **DEDICATORIA**

A mi hijo, fuente de mi amor e inspiración eterna. Sueño con un mundo mejor para él.

## **AGRADECIMIENTO**

A mis padres, por creer en mí y apoyarme a pesar de la distancia.

A mi asesor y amigo, por su apoyo desinteresado y motivación de superación profesional.

A la Universidad Norbert Wiener y a su Escuela Académico Profesional de Nutrición Humana, por estimular la titulación de sus egresados.

## DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ASESOR

## DOCUMENTO DEL ACTA DE SUSTENTACIÓN

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	10
<b>CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO</b>	13
1.1. Tipo de investigación	13
1.2. Metodología	13
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	15
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	16
1.5. Metodología de búsqueda de información	16
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	20
<b>CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO</b>	
2.1. Artículo para revisión	22
2.2. Comentario crítico	24
2.3. Importancia de los resultados	28
2.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	28
2.5. Respuesta a la pregunta	29
<b>RECOMENDACIONES</b>	29
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	30
<b>ANEXOS</b>	35

## RESUMEN

Se ha reportado que la deficiencia sérica de vitamina D se asocia de forma significativa a malos resultados en infecciones respiratorias agudas (incidencia y severidad). Sin embargo, los resultados y desenlaces de la suplementación con vitamina D en ensayos clínicos han sido heterogéneos. La presente investigación secundaria fue titulada como “Revisión crítica: Efecto de la suplementación con vitamina D en la susceptibilidad y/o evolución de infecciones respiratorias agudas en personas mayores de 18 años”. La pregunta clínica fue: ¿La suplementación con vitamina D modifica la susceptibilidad y/o la evolución de infecciones respiratorias agudas en personas mayores de 18 años? Se utilizó la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en las bases de datos Medline y Cochrane, encontrando 20 artículos sobre el tema, siendo seleccionados 8 artículos que fueron evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionándose finalmente el ensayo clínico titulado como: “High Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial”, la cual posee un nivel de evidencia I y grado de recomendación Fuerte, de acuerdo a la expertise del investigador. El comentario crítico permitió concluir que la suplementación con 100,000 UI de vitamina D mensual durante 12 meses redujo la incidencia de infecciones respiratorias agudas en la población intervenida.

**Palabras clave:** Vitamina D, suplementación, infecciones respiratorias agudas.



## ABSTRACT

Serum vitamin D deficiency has been reported to be significantly associated with poor outcomes in acute respiratory infections (incidence and severity). However, the results and outcomes of vitamin D supplementation in clinical trials have been heterogeneous. The present secondary investigation was titled "Critical Review: Effect of vitamin D supplementation on the susceptibility and/or evolution of acute respiratory infections in people over 18 years of age". The clinical question was: Does vitamin D supplementation modify the susceptibility and/or course of acute respiratory infections in people over 18 years of age? The Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was used. The search for information was carried out in the Medline and Cochrane databases, finding 20 articles on the subject, 8 articles were selected that were evaluated by the CASPE critical reading tool, finally selecting the clinical trial entitled: "High Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial", which has a level of evidence I and a strong recommendation grade, according to the investigator's expertise. The critical comment allowed to conclude that supplementation with 100,000 IU of vitamin D monthly for 12 months reduced the incidence of acute respiratory infections in the intervened population.

**Key words:** Vitamin D, supplementation, acute respiratory infections.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones agudas del tracto respiratorio son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), la gravedad depende del microorganismo patógeno causal, factores del medio ambiente y del huésped<sup>1</sup>. En el pasado, las infecciones respiratorias agudas (IRA) como la neumonía, la gripe y el virus sincitial respiratorio (VSR) han sido responsables de al menos 4,25 millones de muertes anuales en todo el mundo<sup>2</sup>. Lo más probable es que estas cifras se hayan incrementado. En el Perú, las infecciones respiratorias como la neumonía son la principal causa de muerte a nivel nacional<sup>3</sup>.

Los virus de la influenza son importantes agentes causales de estas patologías. En los Estados Unidos, las epidemias de influenza estacional causan más de 200 000 hospitalizaciones y más de 30 000 muertes al año, siendo la población adulta mayor la más afectada (90% de estos fallecimientos ocurren a esta edad)<sup>4</sup>. En junio del año 2009, la OMS declaró la pandemia de la influenza H1N1. El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, de sus siglas en inglés) de los Estados Unidos estimó que el número de fallecimientos a causa de esta infección durante el primer año del brote fue entre 151 700 y 575 400 (tasa general de letalidad < 0,5%)<sup>5</sup>.

Posiblemente, el ejemplo más claro de la magnitud de las infecciones respiratorias lo está viviendo el planeta entero con la actual pandemia causada por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). Este virus puede ocasionar un síndrome respiratorio agudo severo, con un rango de gravedad que va desde síntomas respiratorios leves hasta lesiones pulmonares graves, insuficiencia multiorgánica y muerte del paciente<sup>6</sup>. El 14 de diciembre del año 2020, el Ministerio de Salud del Perú reportó 986 130 casos totales de contagio de COVID-19 y 36 754 fallecimientos por esta enfermedad, con una tasa de letalidad de 3,73 %<sup>7</sup>.

Desde hace varios años diversos estudios epidemiológicos han informado sobre una asociación entre bajas concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D o 25(OH)D (la forma de la vitamina D que se mide en los exámenes) y la

susceptibilidad de desarrollar infecciones agudas del tracto respiratorio<sup>8</sup>. Así mismo, se ha reportado que la deficiencia de vitamina D incrementa el riesgo de admisión a UCI y mortalidad en pacientes que desarrollan neumonía<sup>9</sup>.

La vitamina D desempeña un rol fundamental en la homeostasis del calcio, fósforo y metabolismo óseo. Sin embargo, las funciones de la vitamina D van más allá del sistema esquelético, lo cual cobra relevancia en el abordaje de enfermedades infecciosas, especialmente del tracto respiratorio. Una vez sintetizado el 1,25-dihidroxitamina D (forma activa de la vitamina D en el organismo) esta modula la respuesta inmunológica, principalmente a través de los siguientes mecanismos: 1) estimulación de la liberación de catelicidinas (péptidos antimicrobianos); 2) modulación de la expresión de receptores tipo toll (TLR, toll-like receptor); 3) estimulación de la función de células asesinas naturales (NK de sus siglas en inglés) y; 4) supresión de la sobreexpresión de citoquinas inflamatorias<sup>10</sup>. Además de tales efectos inmunomoduladores, la 1,25-dihidroxitamina D actúa como un modulador del sistema renina-angiotensina mediante la regulación negativa de la expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2), el cual actúa como receptor y puerta de ingreso del SARS-CoV-2 a la célula huésped<sup>11</sup>.

A pesar de su importancia y las múltiples funciones en el organismo se ha estimado que más de mil millones de personas en todo el mundo presentan deficiencia sérica de vitamina D<sup>12</sup>. Las pautas internacionales recomiendan que se mantenga niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml (> 75 nmol/L)<sup>13</sup>. Recientemente, se ha sugerido alcanzar y mantener el nivel de 25(OH)D sérico de 40 a 60 ng/ml (100–150 nmol/L) para minimizar el riesgo y la gravedad de la infección por COVID-19<sup>14</sup>.

Por su parte, la cantidad de vitamina D que se recomienda consumir se encuentra en el rango de 400 a 2 000 UI/día, dependiendo de la edad y el sexo. Puede ocurrir toxicidad con ingestas prolongadas  $\geq$  10 000 UI/día, lo que resulta en concentraciones séricas de 25(OH)D > 150 ng/mL (> 375 nmol/L)<sup>15</sup>.

Se conoce que la principal fuente de vitamina D no son los alimentos sino la síntesis endógena que inicia en la piel gracias a la luz solar. Sin embargo, diversos factores

influyen en que se sintetice una menor cantidad de vitamina D, tales como: la edad, el color de la piel, la latitud, la obesidad, diabetes, hipertensión, sexo, entre otros<sup>13</sup>.

A pesar de hallarse asociaciones entre la suficiencia de vitamina D y mejores desenlaces clínicos en quienes padecen infecciones del tracto respiratorio, la eficacia de la suplementación con vitamina D aún no está clara. Una revisión sistemática y meta-análisis reportó que la concentración sérica de 25(OH)D se asoció inversamente con el riesgo y la gravedad de la infección respiratoria aguda, con OR (odds ratios, de sus siglas en inglés) agrupados de 1,83 (IC 95%: 1,42–2,37) y 2,46 (IC 95%: 1,65–3,66), respectivamente<sup>16</sup>. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, la suplementación con 1,000 UI/día de vitamina D no redujo significativamente la incidencia o duración de infecciones del tracto respiratorio superior en adultos de 45 a 75 años con un nivel basal de 25(OH)D sérico  $\geq 12$  ng/ml<sup>17</sup>. En otro ensayo clínico, también aleatorizado, doble ciego y con placebo, la suplementación mensual con dosis altas de vitamina D (100,000 UI/día) tampoco previno las IRA en adultos (50 a 84 años), que tenían una baja prevalencia de deficiencia de vitamina D al inicio del estudio<sup>18</sup>.

Sin embargo, existe evidencia donde sí se halló un efecto favorable, como en la presente revisión sistemática (edad de 0 a 95 años), donde la suplementación con vitamina D redujo el riesgo de infección aguda de las vías respiratorias entre todos los participantes (OR: 0,88; IC 95%: 0,81–0,96;  $p < 0,001$ ). En dicho estudio, su análisis de subgrupos, mostró efectos protectores en aquellos que recibieron vitamina D diaria o semanalmente sin dosis de bolo adicionales, pero no en los que recibieron una o más dosis de bolo adicional. Entre los que recibieron vitamina D diaria o semanalmente, los efectos protectores fueron más fuertes en aquellos con niveles iniciales de 25(OH)D  $< 10$  ng/ml (deficiente), que en aquellos con niveles iniciales de 25(OH)D  $\geq 10$  ng/ml. El estudio concluye que los pacientes que tenían una gran deficiencia de vitamina D, así como los que no recibieron dosis en bolo (alta dosis extra de vitamina D) experimentaron el mayor beneficio<sup>19</sup>.

Es muy relevante el desarrollo de investigaciones que permitan aclarar estos datos heterogéneos, de manera que pueda considerarse o desestimarse el uso de la

vitamina D para tratar o prevenir infecciones respiratorias agudas, como las que cada cierto tiempo causan pandemias (ejemplo: Influenza H1N1, SARS-CoV-2).

El objetivo de la presente revisión crítica fue analizar si la suplementación con vitamina D modifica la susceptibilidad y/o evolución de infecciones respiratorias agudas en personas mayores de 18 años.

## **CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO**

### **1.1 Tipo de investigación**

El presente estudio corresponde a una investigación secundaria, debido a que el proceso de revisión de la literatura científica se basó en principios metodológicos y experimentales para seleccionar estudios cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta al problema planteado y previamente abordado por una investigación primaria.

### **1.2 Metodología**

La metodología para la investigación se realizó según las cinco fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de una lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia Población-Situación Clínica (PS), donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida o susceptibilidad para padecerlo. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a Pubmed, Google Académico y Dimensions. Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando las bases de datos Medline, Cochrane Library, Science Direct, Lilacs, Latindex, Scielo, Dialnet y Redalyc.

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida.
- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPE se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron por CASPE se clasificaron considerando el nivel de evidencia (Tabla 1) y el grado de recomendación (Tabla 2) para cada uno de ellos.

**Tabla 1. Nivel de evidencia para la evaluación de los artículos científicos**

Nivel de Evidencia	Categoría	Preguntas que deben responder obligatoriamente y de forma consistente
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia que surge a partir de ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>• Evidencia que surge a partir de revisiones sistemáticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preguntas N° 2, 4 y 8 de la herramienta CASPE para ECA</li> <li>• Preguntas N° 2, 3 y 4 de la herramienta CASPE para RS</li> </ul>
II A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia que surge a partir de ensayos clínicos sin aleatorización</li> <li>• Evidencia que surge a partir de revisiones sistemáticas que incluyeron ensayos clínicos sin aleatorización</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preguntas N° 1, 3 y 8 de la herramienta CASPE para ECA</li> <li>• Preguntas N° 1, 3 y 4 de la herramienta CASPE para RS</li> </ul>
II B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia que surge a partir de ensayos clínicos sin aleatorización</li> <li>• Evidencia que surge a partir de revisiones sistemáticas que incluyeron ensayos clínicos sin aleatorización</li> <li>• Evidencia que surge a partir de estudios de cohorte o de casos y controles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preguntas N° 1 y 3 de la herramienta CASPE para ECA</li> <li>• Preguntas N° 1 y 4 de la herramienta CASPE para RS</li> <li>• Preguntas N° 1 al 8 de la herramienta CASPE para estudios de cohorte</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia que surge a partir de opinión de expertos, basados en la experiencia clínica, estudios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No pueden ser evaluados por la herramienta CASPE.</li> </ul>

	descriptivos o informes de comité de expertos.	
--	--	--

ECA: Ensayo clínico aleatorizado, RS: Revisión sistemática

**Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos**

<b>Grado de Recomendación</b>	<b>Criterios considerados de la herramienta CASPE</b>
<b>FUERTE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas <b>N° 7, 9 y 11</b></li> <li>• Revisiones sistemáticas que respondan consistentemente las preguntas <b>N° 6, 8 y 10</b></li> <li>• Estudios de cohorte que respondan consistentemente las preguntas <b>N° 6 y 8</b></li> </ul>
<b>DÉBIL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta <b>N° 7</b></li> <li>• Revisiones sistemáticas que respondan consistentemente la pregunta <b>N° 6</b></li> <li>• Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta <b>N° 8</b></li> </ul>

e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y la selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales, para su aplicación en la práctica clínica, su posterior evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

### **1.3 Formulación de la pregunta clínica según la estrategia PS**

En la Tabla 3 se identifica la población en estudio y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica.

**Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS**

<b>POBLACIÓN (Paciente)</b>	Personas mayores de 18 años con infecciones respiratorias agudas o con riesgo de contraerlas
<b>SITUACIÓN CLÍNICA</b>	Suplementación con vitamina D
<b>Pregunta clínica:</b> ¿La suplementación con vitamina D modifica la susceptibilidad y/o la evolución de infecciones respiratorias agudas en personas mayores de 18 años?	

#### **1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta**

La pregunta clínica es viable ya que existen estudios publicados en diferentes revistas indizadas sobre el tema propuesto. Así mismo, la pregunta es pertinente ya que se pretende abordar un problema que afecta enormemente a todo el mundo, como son las infecciones respiratorias agudas.

#### **1.5 Metodología de Búsqueda de Información**

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se definieron las palabras clave (Tabla 4) y las estrategias de búsqueda (Tabla 5). Se procedió a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que responden la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico y Dimensions.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos de manera precisa y no repetitiva, mediante la utilización de las bases de datos a Medline, Cochrane Library, Science Direct, Lilacs, Latindex, Scielo, Dialnet y Redalyc.



**Tabla 4. Elección de las palabras clave**

<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>ESPAÑOL</b>	<b>PORTUGUÉS</b>	<b>SIMILARES</b>
Vitamin D	Vitamina D	Vitamina D	Vitamin D3, calcitriol, 1,25-dihydroxyvitamin D
Acute respiratory infection	Infección respiratoria aguda	Infecção respiratória aguda	Respiratory tract infections, respiratory viral infection
Supplementation	Suplementación	Suplementação	Therapy
Adult	Adulto	Adulto	Adult
Older adult	Adulto mayor	Idoso	Old people, elderly

**Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos**

<b>Base de datos consultada</b>	<b>Fecha de la búsqueda</b>	<b>Estrategia para la búsqueda</b>	<b>N° artículos encontrados</b>	<b>N° artículos seleccionados</b>
Medline	22/09/2020	Búsqueda de bases de datos virtuales	10	5
Science direct	02/12/2020		4	1
Medline	02/12/2020		6	2
Cochrane Library	02/12/2020		0	0
<b>TOTAL</b>			20	8

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (Tabla 6).

**Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica**

Autor (es)	Título del artículo	Revista (año, volumen, número)	Link	Idioma	Método
Gaëlle Annweiler, et al.	Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study.	Nutrients, 2020; 12(11)	<a href="https://www.mdpi.com/2072-6643/12/11/3377">https://www.mdpi.com/2072-6643/12/11/3377</a>	Inglés	Recolección de la web
Carlos A. Camargo Jr., et al.	Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on acute respiratory infections in older adults: A randomized controlled trial.	Clinical Infectious Diseases, 2020; 71(2)	<a href="https://academic.oup.com/cid/article-abstract/71/2/311/5550911?redirectedFrom=fulltext">https://academic.oup.com/cid/article-abstract/71/2/311/5550911?redirectedFrom=fulltext</a>	Inglés	Recolección de la web
Ashu Rastogi, et al.	Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19	Postgraduate Medical Journal, 2020; 70	<a href="https://pmj.bmj.com/content/early/2020/11/12/p">https://pmj.bmj.com/content/early/2020/11/12/p</a>	Inglés	Recolección de la web

	disease: a randomized, placebo-controlled, Study (SHADE study).		ostgrad medj-2020-139065		
John F. Aloia, et al.	Vitamin D and Acute Respiratory Infections – The PODA Trial.	Open Forum Infectious Diseases, 2019; 6(9)	<a href="https://academic.oup.com/ofid/article/6/9/ofz228/5560069">https://academic.oup.com/ofid/article/6/9/ofz228/5560069</a>	Inglés	Recolección de la web
Adit A. Ginde, et al.	High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial.	Journal of the American Geriatrics Society, 2017; 65(3)	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.14679">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.14679</a>	Inglés	Recolección de la web
Peter Bergman, et al.	Vitamin D supplementation to patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized and placebo-	BMC Research Notes, 2015; 8(391)	<a href="https://bmcresearchnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-015-1378-3">https://bmcresearchnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-015-1378-3</a>	Inglés	Recolección de la web

	controlled trial.				
Adrian R Martineau, et al.	Double-blind randomized controlled trial of vitamin D3 supplementat ion for the prevention of acute respiratory infection in older adults and their careers (ViDiFlu).	Thorax, 2015; 70(10)	<a href="https://thorax.bmj.com/content/70/10/953.info">https://thorax.bmj.com/content/70/10/953.info</a>	Inglés	Recolección de la web
Judy R. Rees, et al.	Vitamin D3 Supplementat ion and Upper Respiratory Tract Infections in a Randomized, Controlled Trial.	Clinical Infectious Diseases, 2013; 57(10)	<a href="https://academic.oup.com/cid/article/57/10/1384/289889">https://academic.oup.com/cid/article/57/10/1384/289889</a>	Inglés	Recolección de la web

### 1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (Tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme España” (CASPe) (Tabla 7).

**Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPE**

<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de investigación metodológica</b>	<b>Lista de chequeo empleada</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Grado de recomendación</b>
Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study.	Ensayo clínico	CASPE	IIB	Fuerte
Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on acute respiratory infections in older adults: A randomized controlled trial.	Ensayo clínico aleatorizado	CASPE	I	Débil
Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomized, placebo-controlled, study (SHADE study).	Ensayo clínico aleatorizado	CASPE	IIA	Fuerte
Vitamin D and Acute Respiratory Infections – The PODA Trial.	Ensayo clínico aleatorizado	CASPE	IIA	Débil
High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial.	Ensayo clínico aleatorizado	CASPE	I	Fuerte
Vitamin D supplementation to patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a	Ensayo clínico aleatorizado	CASPE	IIA	Fuerte

randomized and placebo-controlled trial.				
Double-blind randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of acute respiratory infection in older adults and their careers (ViDiFlu).	Ensayo clínico aleatorizado	CASPE	IIA	Débil
Vitamin D3 Supplementation and Upper Respiratory Tract Infections in a Randomized, Controlled Trial.	Ensayo clínico aleatorizado	CASPE	I	Débil

## CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

### 2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Dosis altas de vitamina D mensual para la prevención de infecciones respiratorias agudas en adultos mayores residentes con cuidados a largo plazo: ensayo clínico aleatorizado.
- b) **Revisor:** Mg. Edgardo Jhoffre Palma Gutiérrez.
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú.
- d) **Dirección para correspondencia:** epalmagutierrez04@gmail.com
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Ginde AA, Blatchford P, Breese K, et al. High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial. J Am Geriatr Soc. 2017;65(3):496-503. doi:10.1111/jgs.14679.

f) **Resumen del artículo original (traducido al español):**

**Objetivos**

Determinar la eficacia y seguridad de los suplementos de vitamina D en dosis altas para la prevención de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en adultos mayores residentes de cuidados a largo plazo.

**Metodología**

Ensayo controlado aleatorio que investiga la vitamina D en dosis alta frente a dosis estándar, realizado entre 2010 y 2014. Participaron adultos mayores ( $\geq 60$  años) residentes en centros de atención a largo plazo de Colorado, Estados Unidos. El grupo de dosis alta recibió un suplemento mensual de 100 000 UI de vitamina D. El grupo de dosis estándar recibió un placebo mensual (para los participantes que tomaban 400–1 000 UI/día como parte de la atención habitual) o un suplemento mensual de 12 000 UI de vitamina D (para los participantes que tomaban  $< 400$  UI/día como parte de la atención habitual).

**Resultados**

Se asignaron al azar, en los diferentes grupos, a 107 participantes (55 dosis alta, 52 dosis estándar) y se incluyeron a todos en el análisis final. El grupo de dosis alta tuvo 0,67 IRA por persona-año en comparación con 1,11 en el grupo de dosis estándar (índice de tasa de incidencia [ITR]: 0,60; IC 95 %: 0,38 a 0,94;  $p=0,02$ ). Las caídas fueron más comunes en el grupo de dosis alta (1,47 por persona-año) en comparación con 0,63 en el grupo de dosis estándar (IRR 2,33; IC 95%: 1,49-3,63;  $p < 0,001$ ). Las fracturas fueron poco frecuentes y similares en ambos grupos (dosis alta 0,10 frente a dosis estándar 0,19 por persona-año;  $p=0,31$ ). El nivel medio de 25-hidroxivitamina D durante el ensayo fue de 32,6 ng/ml en el grupo de dosis alta y de 25,1 ng/ml en el grupo de dosis estándar. No hubo hipercalcemia ni cálculos renales en ninguno de los grupos.

## **Conclusión**

La suplementación mensual con dosis altas de vitamina D redujo la incidencia de IRA en los adultos mayores residentes con cuidados a largo plazo, pero se asoció con una mayor tasa de caídas sin un aumento de fracturas.

### **2.2 Comentario Crítico**

El artículo analizado lleva por título: Dosis altas de vitamina D mensual para la prevención de infecciones respiratorias agudas en adultos mayores residentes de cuidados a largo plazo: ensayo clínico aleatorizado, y tuvo como objetivos evaluar la eficacia y la seguridad de tal intervención.

Para evaluar la eficacia, los autores midieron la incidencia de infecciones respiratorias agudas (IRA) como principal desenlace, y otras variables como gravedad de la IRA, tiempo transcurrido desde el inicio de la intervención hasta la primera IRA, incidencia de otras infecciones, así como variaciones en la concentración de 25(OH)D en los controles que se hicieron a los 3, 7 y 11 meses de la intervención, que duró en total 12 meses.

Los hallazgos encontrados por los autores sugieren que los mejores resultados se obtienen al suplementar la vitamina D a dosis de 100 000 UI al mes, respecto a las dosis de 4000 UI al día o 12 000 UI al mes. La incidencia de IRA en el grupo que recibió la dosis más alta de vitamina D fue 40 % más baja que en el grupo que recibió la dosis estándar. Sin embargo, hasta ahora ha sido difícil reconocer una medida de suplementación de vitamina D como estándar, pues los ensayos clínicos han usado distintas dosis de esta vitamina en sus pacientes, lo que podría explicar algunos resultados contradictorios. Además, es posible que no se trate solo de brindar más cantidad de vitamina D, pues otros factores individuales, como los niveles basales de 25(OH)D, podrían influir en los niveles circulantes luego de la intervención, así como en sus desenlaces.

Existen datos que muestran deficiencias de vitamina D en nuestra región. Un estudio multicéntrico, que incluyó mujeres postmenopáusicas con osteoporosis



de Brasil, Chile y México, reportó una alta prevalencia de niveles de vitamina D que se encontraba por debajo de lo recomendado ( $< 30$  ng/ml): 42,4 %, 50,4 %, 67,1 %, respectivamente<sup>20</sup>. En una revisión sistemática que evaluó la prevalencia del déficit de 25(OH)D en población sana de todas las edades en Latinoamérica y el Caribe, reportó niveles deficientes de vitamina D ( $\leq 20$  ng/ml) entre el 20 y 40 % de la población analizada. En el Perú, los estudios epidemiológicos que evalúan vitamina D son muy escasos, y se han llevado a cabo principalmente en mujeres postmenopáusicas, posiblemente porque aún se cree que la vitamina D solo tiene funciones a nivel esquelético. En uno de ellos los investigadores reportaron un 87,5 % de deficiencia ( $< 20$  ng/ml) y 7,5 % de insuficiencia ( $< 30$  ng/ml)<sup>22</sup>; y en el otro solo se señala los bajos promedios de 25(OH)D encontrados<sup>23</sup>.

Otro factor que puede ser determinante para el *status* o el requerimiento de vitamina D, y que ha cobrado relevancia en los últimos años, es la obesidad. Se ha reportado que la obesidad, debido al exceso de la adiposidad y a la inflamación crónica que genera, potencialmente secuestra vitamina D en el tejido adiposo y con ello se reducen los niveles en suero de 25(OH)D<sup>13</sup>. Un estudio realizado en población venezolana con Índice de Masa Corporal (IMC) elevado (50 % con obesidad mórbida) halló que el 80 % se encontraba en rango de insuficiencia, y el 32 % en rango de deficiencia<sup>24</sup>. Así mismo, los resultados de un ensayo clínico llevado a cabo en afroamericanos sugieren que el exceso de adiposidad confiere resistencia a la eficacia de la suplementación con vitamina D, incluso cuando se administra en dosis altas<sup>25</sup>.

En el estudio sometido a la revisión crítica, la media del IMC al iniciar la intervención fue  $28,1 \pm 6.8$  kg/m<sup>2</sup> y  $26,0 \pm 5.4$  kg/m<sup>2</sup>, en el grupo que recibió la dosis más alta de vitamina D y en el que recibió la dosis estándar, respectivamente; es decir, la población analizada no presentaba obesidad, al menos como característica basal. Desafortunadamente, el estudio no evaluó o al menos no enfatiza los posibles cambios del IMC durante los meses que duró la intervención. Solo menciona que, como resultado final del estudio el IMC de

la población fue mayor a 25 kg/m<sup>2</sup>. Hubiese sido interesante analizar factores nutricionales según cada grupo de intervención.

Otra variable que el estudio en análisis no tomó en cuenta pero que también puede ser muy importante en cuanto a niveles circulantes y acción de la vitamina D en el organismo, son los factores genéticos. Estos se representan en los distintos polimorfismos del receptor de la vitamina D. La actividad de la 1,25 dihidroxivitamina D (forma activa) depende de su receptor (VDR), que actúa como factor de transcripción permitiendo la expresión de genes que desencadenan la respuesta inmune frente a patógenos como los virus. Hasta la fecha, se han estudiado al menos seis polimorfismos de VDR (Cdx, A1012G, FokI, BsmI, ApaI y TaqI), en el contexto de la susceptibilidad a infecciones virales. En un meta-análisis publicado el año 2018, el polimorfismo FokI se asoció de manera consistente con la susceptibilidad a infecciones de vías respiratorias. Se halló una tendencia común entre la incidencia mundial de algunas infecciones respiratorias y la distribución del polimorfismo de FokI<sup>26</sup>.

La nutrición de precisión es un concepto cuya aplicación práctica es muy valiosa, aunque aún incipiente. Para la *International Nutrigenetic and Nutrigenomic Society* (ISNN), la nutrición de precisión se basa en directrices nutricionales enfocadas a características genotípicas y fenotípicas que presentan los individuos<sup>27</sup>. La nutrición del futuro, que debemos comenzar a implementar, demanda de plataformas genéticas que permitan realizar estudios de genómica nutricional dirigidos principalmente a la prevención de enfermedades a través de intervenciones personalizadas<sup>28</sup>.

Por otro lado, para medir la seguridad de la intervención, los autores del trabajo que se analiza, evaluaron la hipercalcemia, el número de caídas, fracturas, cálculos renales, hospitalizaciones por todas las causas y muerte. En general la intervención fue bien tolerada por ambos grupos del estudio. Lo que llamó la atención es el mayor número de caídas en el grupo que recibió la dosis alta de vitamina D (100 000 UI/día) respecto al grupo de dosis estándar. Aunque este dato es de particular interés en una población de adultos mayores, dichas

caídas no se asociaron a mayores casos de fracturas durante el estudio, a pesar de ser una población de edad avanzada.

Los autores enfatizan que la explicación de tal hallazgo requiere más investigación. Por ahora se podría aceptar la hipótesis de que la vitamina D en dosis altas conduce a una mayor movilidad que resulta en una mayor exposición a las caídas. Previamente, otros ensayos clínicos de dosis altas de vitamina D (500 000 UI anuales o 60 000 UI mensuales) en adultos mayores también informaron de tasas más altas de caídas en sus grupos de intervención<sup>29, 30</sup>.

En cuanto al diseño del estudio, se trata de un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, doble ciego (con un adecuado cegamiento de sus grupos de estudio) y prospectivo, lo que haría presumir de la idoneidad de sus resultados. Así mismo, considerando que son residentes estables en estos lugares de cuidado del adulto mayor el estudio trabajó con personas en condiciones controladas, por lo que se reduce la incidencia de variables intervinientes como hábitos de alimentación, actividad física, sueño, medicación, etc. Sin embargo, el tamaño de la muestra fue modesto (107 personas) y no se alcanzó la meta del reclutamiento. Así mismo, los propios autores mencionan que aportar dosis altas de vitamina D de forma mensual no es fisiológico. Sería interesante llevar a cabo un seguimiento del estado de salud en general de personas que recibieron dosis elevadas de vitamina D luego de concluir tal intervención.

Es posible que se requiera más que dosis altas o niveles adecuados de vitamina D para hacer frente a la amenaza constante de IRA, sobre todo en grupos vulnerables como son los adultos mayores, quienes están marcados por un fenómeno de declive de sus funciones inmunológicas llamado inmunosenescencia<sup>31</sup>. En tal sentido, se ha postulado que algunos nutrientes tienen roles claves en el mantenimiento de la integridad y función del sistema inmunológico, presentando acciones sinérgicas entre ellos, como son el zinc y las vitaminas C y D. Tales nutrientes podrían prevenir o reducir el riesgo de

progresión severa de infecciones virales<sup>32</sup>, lo cual es un campo de investigación que motiva dado el contexto que se vive a nivel mundial.

Se espera que en los próximos meses las investigaciones permitan aclarar estos datos, de manera tal que se conozca mejor el comportamiento de la vitamina D, la dosis a emplear, sinergias y/o posibles ajustes individuales que mejoren su eficacia.

Al menos en el presente estudio, la suplementación con dosis mensual de 100 000 UI vitamina D redujo la susceptibilidad a infecciones respiratorias agudas en adultos mayores de 18 años, específicamente en adultos mayores.

### **2.3 Importancia de los resultados**

A pesar de que existen pruebas de que la deficiencia sérica de vitamina D se asocia de forma significativa a malos resultados (incidencia y severidad) en infecciones respiratorias agudas, los ensayos clínicos han mostrado resultados heterogéneos y a veces contradictorios.

Por ello es importante proceder con cautela y mucha responsabilidad en torno a la suplementación de vitamina D en pacientes con estas enfermedades; más aún, si hablamos de suplementar a dosis elevadas y que esto conlleve a un mayor gasto en el sistema sanitario.

La importancia de los resultados del presente estudio radica en que cada vez conocemos mejor el comportamiento y los efectos de la suplementación de la vitamina D.

#### **Nivel de evidencia y grado de recomendación**

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el mayor nivel de evidencia se vincule con las preguntas 2, 4 y 8; y que el grado de recomendación categorizado como Fuerte se vincule a las preguntas 7, 9 y 11 de la herramienta CASPE.

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como I y un grado de recomendación “Fuerte”, por lo cual salió elegido para evaluar cada una de las partes del trabajo y responder la pregunta clínica planteada inicialmente.

## **2.4 Respuesta a la pregunta**

De acuerdo a la pregunta clínica formulada ¿La suplementación con vitamina D modifica la susceptibilidad a infecciones respiratorias agudas, así como su evolución en personas mayores de 18 años?

El ensayo clínico aleatorizado seleccionado para responder tal pregunta muestra que existen pruebas para considerar la suplementación mensual de 100,000 UI de vitamina D durante un año como medida de prevención para reducir la incidencia de infecciones respiratorias agudas en personas con características similares al grupo de estudio.

## **RECOMENDACIONES**

Se recomienda:

1. Uso racional de la suplementación con vitamina D, para ello estandarizar la dosis y las condiciones de suplementación.
2. El tamizaje de niveles séricos de 25(OH)D en personas que atraviesen por infecciones respiratorias agudas, sobre todo aquellas que sean población de riesgo.
3. Publicación de estos resultados en estudios epidemiológicos y su difusión en espacios científicos relacionados a los cuidados y prevención de infecciones agudas respiratorias.
4. Continuar con la investigación sobre la suplementación de vitamina D. Llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en una muestra más grande (multicéntrico) y en población peruana o similar a esta.

5. Si se confirman estos resultados, dirigir mensajes claros y verídicos a la población en general sobre la importancia de la vitamina D.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Prevención y control de las infecciones respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica durante la atención sanitaria [Internet] Ginebra, Suiza; 2014 [Consultado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: [2014-cha-prevencion-control-atencion-sanitaria.pdf \(paho.org\)](https://www.paho.org/sanitaria/pdf)
2. The British Medical Journal. Acute respiratory infections are world's third leading cause of death [Internet] London, UK; 2010 [Consultado el 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/341/bmj.c6360.full>
3. Ministerio de Salud, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades [Internet] Lima, Perú; 2015 [Consultado el 15 de diciembre de 2020]. Disponible en: [02 \(dgs.gob.pe\)](https://dgs.gob.pe)
4. Thompson WW, Comanor L, Shay DK. Epidemiology of seasonal influenza: use of surveillance data and statistical models to estimate the burden of disease. *J Infect Dis* 2006;194(Suppl 2): S82–S91.
5. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Pandemia H1N1 del 2009 (virus H1N1pdm09) [Internet] Estados Unidos; 2019 [Consultado el 15 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/pandemic-resources/2009-h1n1-pandemic.html>
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

7. Ministerio de Salud. Sala Situacional COVID-19 Perú [Internet] Lima, Perú; 2020. [Consultado el 15 de diciembre de 2020]. Disponible en: [https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp)
8. Rees JR, Hendricks K, Barry EL, Peacock JL, Mott LA, Sandler RS, et al. Vitamin D3 supplementation and upper respiratory tract infections in a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;57:1384–92.
9. Remmelts HH, van de Garde EM, Meijvis SC, et al. Addition of vitamin D status to prognostic scores improves the prediction of outcome in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012;55:1488–94.
10. Beard, J.A.; Bearden, A.; Striker, R. Vitamin D and the anti-viral state. *J. Clin. Virol.* 2011,50,194–200.
11. Cui, C.; Xu, P.; Li, G.; Qiao, Y.; Han, W.; Geng, C.; Liao, D.; Yang, M.; Chen, D.; Jiang, P. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. *Redox Biol.* 2019, 26, 101295.
12. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:671–80.
13. Malaguarnera L. Vitamin D3 as Potential Treatment Adjuncts for COVID-19. *Nutrients.* 2020;12(11):3512. Published 2020 Nov 14. doi:10.3390/nu12113512.
14. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020;12(7):2097. Published 2020 Jul 15. doi:10.3390/nu12072097.
15. IOM (Institute of Medicine). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2011; pp. 1–1115.

16. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Aug 21;16(17):3020. doi: 10.3390/ijerph16173020.
17. Rees JR, Hendricks K, Barry EL, et al. Vitamin D3 supplementation and upper respiratory tract infections in a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57(10):1384-1392. doi:10.1093/cid/cit549.
18. Carlos A Camargo, John Sluyter, Alistair W Stewart, Kay-Tee Khaw, Carlene M M Lawes, Les Toop, Debbie Waayer, Robert Scragg. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Acute Respiratory Infections in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 11;71(2):311-317. doi: 10.1093/cid/ciz801.
19. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. Published 2017 Feb 15. doi:10.1136/bmj.i6583.
20. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-54.
21. Brito A, Cori H, Olivares M, Mujica M, Cediel G, López de Romaña D. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: A problem of unknown magnitude. *Food and Nutrition Bulletin* 2013;34:52-64.
22. Sotelo W, Calvo A. Niveles de vitamina D en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis primaria. *Rev Med Hered*. 2011;22(1).
23. Hidalgo A, Ronceros G, Cerrillo G, Ruiz O, Garmendia F, Villegas J, Chuquihuara A. Variación de las concentraciones de parathormona y



vitamina D en mujeres postmenopáusicas. Resúmenes del XIV Congreso de Endocrinología. Lima 2014.

24. López Goitia Drika, Riera Espinoza Gregorio, Romano José Augusto, Ramos Jenny, Stanbury Guadalupe. Déficit de vitamina D en hombres y mujeres obesos en pre-operatorio para cirugía bariátrica: Una Alerta necesaria. Rev. Venez. Endocrinol. Metab. [Internet]. 2015 Mar [Consultado el día 17 de diciembre de 2020] ; 13( 1 ): 25-52.
25. Kim H, Chandler P, Ng K, Manson JE, Giovannucci E. Obesity and efficacy of vitamin D3 supplementation in healthy black adults. Cancer Causes Control. 2020;31(4):303-307. doi:10.1007/s10552-020-01275-3.
26. Laplana, Marina & Royo, Jose Luis & Fibla, Joan. (2018). Vitamin D Receptor polymorphisms and risk of enveloped virus infection: A meta-analysis. Gene. 678. 10.1016/j.gene.2018.08.017.
27. Toro-Martín J, Arsenault BJ, Després JP, Vohl MC. Nutrients. 2017 Aug 22;9(8). pii: E913. doi: 10.3390/nu9080913. : Precision Nutrition: A Review of Personalized Nutritional Approaches for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome.
28. Gallo Aly, De La Cruz-Vargas Jhony A. Nutrición de precisión en los tiempos de la medicina del estilo de vida. Rev. Fac. Med. Hum. [Internet]. 2019 Jul [Consultado el 17 de diciembre de 2020];19(3):9-10. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2308-05312019000300002&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312019000300002&lng=es).
29. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;303:1815–1822.

30. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176:175–183.
31. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes?. *Front Immunol.* 2018;8:1960. Published 2018 Jan 10. doi:10.3389/fimmu.2017.01960.
32. José João Name, Ana Carolina Remondi Souza, Andrea Rodrigues Vasconcelos, Pietra Sacramento Prado and Carolina Parga Martins Pereira. Zinc, Vitamin D and Vitamin C: Perspectives for COVID-19 With a Focus on Physical Tissue Barrier Integrity. *Front. Nutr.*, 07 December 2020 | <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.606398>.

## ANEXOS

### Resultados de las evaluaciones según la herramienta CASPE

Autor (es)	Título del artículo	N°	Pregunta	Respuesta
Gaëlle Annweiler, et al.	Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study.	1	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
		2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	No
		3	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
		4	¿Se mantuvo el cegamiento a: los pacientes, los clínicos, el personal de estudio?	No
		5	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
		6	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
		7	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si
		8	¿Cuál es la precisión de este efecto? Grupo de intervención con vitamina D tuvo un COVID-19 menos grave y una mejor supervivencia en ancianos frágiles: OR = 0.08; IC 95%: 0.01 – 0.81; p = 0.033	Si
		9	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
		10	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si

		11	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si
Carlos A. Camargo Jr., et al.	Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on acute respiratory infections in older adults: A randomized controlled trial.	1	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
		2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si
		3	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
		4	¿Se mantuvo el cegamiento a: los pacientes, los clínicos, el personal de estudio?	Si
		5	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	No
		6	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
		7	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	No
		8	¿Cuál es la precisión de este efecto? Grupo de intervención con vitamina D mensual no previno la incidencia de IRA: HR = 1.01, IC 95%: 0.94 – 1.07	Si
		9	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
		10	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si
				11
Ashu Rastogi, et al.	Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study).	1	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
		2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si
		3	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
		4	¿Se mantuvo el cegamiento a: los pacientes, los clínicos, el personal de estudio?	No lo sé

		5	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
		6	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
		7	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si
		8	¿Cuál es la precisión de este efecto? 10 de 16 (62,5%) participantes en el grupo de intervención lograron la negatividad del SARS-CoV-2 en comparación con 5 de 24 (20,8%) participantes (p = 0,018) en el brazo de control. Hubo una disminución significativa del fibrinógeno (p <0,01) en el brazo de intervención en comparación con el brazo de control.	Si
		9	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
		10	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si
		11	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si
John F. Aloia, et al.	Vitamin D and Acute Respiratory Infections – The PODA Trial.	1	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
		2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si
		3	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
		4	¿Se mantuvo el cegamiento a: los pacientes, los clínicos, el personal de estudio?	No sé
		5	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
		6	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
		7	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	No
		8	¿Cuál es la precisión de este efecto?	Si

			La tasa de IRA no cambió significativamente con respecto al valor inicial ( $p = 0,232$ para el efecto del tiempo), y no fue diferente en el grupo de tratamiento ( $p = 0,775$ )	
		9	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
		10	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si
		11	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si
Adit A. Ginde, et al.	High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial.	1	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
		2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si
		3	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
		4	¿Se mantuvo el cegamiento a: los pacientes, los clínicos, el personal de estudio?	Si
		5	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
		6	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
		7	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si
		8	¿Cuál es la precisión de este efecto? El grupo de dosis alta tuvo 0,67 IRA por persona/año y el grupo de dosis estándar tuvo 1,11 (IC 95% = 0,38-0,94; $p = 0,02$ )	Si
		9	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
		10	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si
		11	¿Los beneficios merecen la pena frente a los posibles perjuicios y costes? El único detalle es que en este paper se encontró una asociación estadística (aunque no se pudo hablar de causalidad)	Si

			entre el suministro de vitamina D y la susceptibilidad a caídas, tema que según los autores refieren no es algo nuevo, ya se viene evidenciando sobre todo en altas dosis de vit D en adultos mayores	
Peter Bergman, et al.	Vitamin D supplementation to patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized and placebo-controlled trial.	1	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
		2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si
		3	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	No sé
		4	¿Se mantuvo el cegamiento a: los pacientes, los clínicos, el personal de estudio?	No sé
		5	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
		6	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
		7	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si
		8	¿Cuál es la precisión de este efecto? La suplementación con vitamina D aumentó la probabilidad de permanecer libre de IRA durante el año de estudio (RR = 0,64; IC 95%: 0,43 a 0,94). El número total de IRA también se redujo en el grupo de vitamina D (86 IRA) frente al placebo (120 IRA; p = 0,05). El tiempo hasta la primera IRA se extendió significativamente en el grupo de vitamina D (HR = 1,68; IC 95%: 1,03-2,68; p = 0,0376).	Si
		9	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
		10	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si
		11	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si

Adrian R Martineau, et al.	Double-blind randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of acute respiratory infection in older adults and their carers (ViDiFlu).	1	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
		2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si
		3	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
		4	¿Se mantuvo el cegamiento a: los pacientes, los clínicos, el personal de estudio?	No sé
		5	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
		6	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
		7	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	No
		8	¿Cuál es la precisión de este efecto? La intervención activa no influyó en el tiempo hasta el primer IRA (HR = 1,18; IC 95%: 0,80 a 1,74; p = 0,42). Cuando se analizaron la IR alta e IR baja por separado, la asignación a la intervención activa se asoció con un mayor riesgo de IR alta (HR = 1,48, IC 95%: 1,02 a 2,16; p = 0,039) y una mayor duración de los síntomas de IR alta (mediana de 7,0 frente a 5,0 días)	Si
		9	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	No
		10	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	No
		11	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si
Judy R. Rees, et al.	Vitamin D3 Supplementation and Upper Respiratory Tract	1	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
		2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si



Infections in a Randomized, Controlled Trial.	3	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
	4	¿Se mantuvo el cegamiento a: los pacientes, los clínicos, el personal de estudio?	Si
	5	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
	6	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
	7	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	No
	8	¿Cuál es la precisión de este efecto? La suplementación no redujo significativamente los episodios invernales de IR alta (RR = 0,93; IC 95%: 0,79-1,09), incluidos los resfriados (RR = 0,93; IC 95%: 78-1,10), ni redujo los días de enfermedad en invierno (RR = 1,13; IC 95%: 0.90-1,43). No hubo un beneficio significativo de acuerdo con la adherencia, la vacunación contra la influenza, el índice de masa corporal o el estado inicial de vitamina D	Si
	9	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
	10	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	No
	11	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si