



SÍNTESIS RÁPIDA DE EVIDENCIA: SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS PARA PREVENCIÓN O TRATAMIENTO DE COVID-19

REPORTE DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN 07-2020

PATRICIA PIMENTEL ALVAREZ
Directora de IETSI

Elaborado por:

Percy Soto Becerra, IETSI

Reporte de Evidencias

Este documento es una revisión rápida a una solicitud de opinión técnica en relación a si los suplementos vitamínicos son efectivos para prevenir o tratar la infección por SARS-CoV-2 o el desarrollo de COVID-19. Para ello, se ha definido una pregunta de investigación, se ha diseñado una estrategia de búsqueda, se ha seleccionado la máxima evidencia publicada, se ha evaluado la calidad de las mismas y finalmente se han resumido las recomendaciones.

Conflicto de intereses.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación al tema descrito en el este documento.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, ESSALUD, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: "Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Síntesis Rápida de Evidencia: Suplementos vitamínicos para prevención o tratamiento de COVID-19. Lima: ESSALUD; 2019."

Datos de contacto

Yamilée Hurtado Roca

Correo electrónico: leda.hurtado@essalud.gob.pe

Teléfono: (+511)265 6000, anexo 1966

Contenido

Introducción.....4
Métodos5
Resultados7
Conclusiones12
Tablas Y Figuras.....13
Referencias Bibliográficas Adicionales.....28

INTRODUCCIÓN

Las vitaminas son micronutrientes indispensables para el ser humano, ya que participan en diversas funciones normales. Asimismo, su déficit puede causar serios problemas de salud. Con el abrupto advenimiento del COVID-19 y su rápido desarrollo hasta convertirse en pandemia, se han venido ofertando el uso sin prescripción médica de suplementos vitamínicos (compuestos únicos [como vitamina C] o en multivitamínicos) para prevenir o tratar el COVID-19, a pesar de que, a la fecha, no está aprobado su uso para la prevención o tratamiento del COVID-19 ni de ninguna otra infección del tracto respiratorio.

Uno de los principales argumentos para la venta de estos suplementos se basa en que las vitaminas tienen un rol “fortalecedor” del sistema inmune por lo que tendrían efectos en la prevención o tratamiento de diversos problemas de salud, tales como las infecciones del tracto respiratorio. Sin embargo, la existencia de evidencia científica de un rol inmunomodulador de las vitaminas no implica necesariamente que estas deban ser eficaces o efectivas para prevenir o tratar el COVID-19 o si quiera alguna otra infección del tracto respiratorio.

Con la finalidad de brindar a las personas una información confiable acerca del uso de suplementos vitamínicos, la Seguridad Social, EsSalud, ha formado un Comité de Emergencias que tiene como evaluar la evidencia disponible acerca de la efectividad de los suplementos vitamínicos en la prevención o tratamiento de COVID-19. En tal sentido, el objetivo principal de esta revisión rápida es generar evidencia a partir de la literatura científica publicada que evalúe la efectividad de los suplementos vitamínicos en COVID-19. Previendo que la literatura directamente relacionada con COVID-19 sería escasa, ampliamos la pregunta de investigación para explorar la existencia de evidencia analógica, evaluando así también la eficacia/efectividad de los suplementos vitamínicos en la prevención o tratamiento de otras infecciones del tracto respiratorio (tales como , resfriado común, influenza, incluyendo neumonía). Así, esta revisión también nos permitió evaluar qué tan razonables son los argumentos utilizados para “recomendar” el uso de estos suplementos vitamínicos en infecciones del tracto respiratorio en “general”.

MÉTODOS

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

- CRITERIOS DE INCLUSION
 - Relacionados con el tema a tratar: uso de suplementos vitamínicos para la prevención o el tratamiento de COVID-19, infecciones por otros coronavirus o infecciones del tracto respiratorio (excluyendo tuberculosis).
 - En población Adulta
 - Tipos de estudio:
 - Para COVID-19 o infecciones por otros coronavirus: Umbrella reviews, revisiones sistemáticas, ECAs, estudios observacionales (cohortes, caso-control o transversal).
 - Para infecciones del tracto respiratorio (excluyendo tuberculosis): Umbrella reviews, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados
 - Idioma: Aquellos publicados en inglés, español
 - Publicados en los últimos 5 años
- CRITERIOS DE EXCLUSION
 - Tipo de estudio: cartas al director, editoriales, comentarios, fichas técnicas e informes breves.
 - Temas: Diferentes a suplementos vitamínicos

PREGUNTA PICO

- Población: Pacientes niños o adultos susceptibles o infectados por SARS-CoV-2, infecciones por otros coronavirus o infecciones del tracto respiratorio.
- Intervención: Suplementos vitamínicos (combinación o específicos)
- Comparador: Placebo o tratamiento sintomático convencional
- Desenlace:
 - Principales:
 - Incidencia de infección (Eficacia/Efectividad)
 - Tasa de cura (Eficacia/Efectividad)
 - Secundarios (o subrogados):
 - Duración de síntomas
 - Severidad de síntomas

FUENTES DE INFORMACIÓN

Se revisó la base de datos de MEDLINE/PUBMED. Adicionalmente, se revisó manualmente las publicaciones que citaron los artículos de interés, así como publicaciones citadas de los mismos estudios. Para estas publicaciones adicionales se obvió el criterio de haber sido publicada en los últimos 5 años.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda se basó en los términos *Dietary Supplements, Vitamins, Vitamin U, Vitamin B 6, Vitamin K, Vitamin E, Vitamin D, Vitamin B 12, Vitamin A, Ascorbic Acid, Folic Acid, Vitamin B Complex, Riboflavin* y *COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus, Coronavirus infections e respiratory tract infections* en el Título o Resumen de la publicación. Asimismo, se incluyó los términos MeSH (Medical Subject Headings) para cada suplemento vitamínico, infección relacionada al COVID-19 u otra infección del tracto respiratorio. Finalmente se filtró por publicaciones en los últimos 5 años. No se filtró por idioma. La fecha de búsqueda fue el 22 de marzo del 2020. Se adjunta la Estrategia de búsqueda completa como **Tabla 1**.

EVALUACIÓN DE CALIDAD

Las revisiones sistemáticas fueron evaluadas utilizando el instrumento AMSTAR-2 (Shea et al., 2017) para valoración de la calidad. Considerando los siete dominios críticos de esta herramienta (de un total de 16 dominios) surgen cuatro niveles de confianza: Alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), Moderada (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), Baja (hasta una debilidad crítica, con o sin puntos débiles no críticos) y Críticamente Baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticos). En el caso de las revisiones umbrella, debido a que no se cuenta con un instrumento validado para su valoración crítica, realizamos una discusión narrativa de sus limitaciones y fortalezas teniendo en cuenta los mismos principios de AMSTAR-2 y PRISMA. Para los ensayos clínicos previmos utilizar la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane (Higgins et al., 2011), mientras que para los estudios observacionales utilizaríamos la herramienta STROBE; sin embargo, no fue necesario utilizarlos dado que no encontramos estudios primarios que evaluarán la eficacia/efectividad de suplementos vitamínicos para prevenir o tratar COVID-19.

SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Se realizó una síntesis narrativa de la evidencia de los estudios incluidos, incluyendo información básica sobre metodología, los resultados principales, y limitaciones. Para las revisiones umbrella

y las revisiones sistemáticas no se incluyó la evaluación de calidad de los estudios individuales, ni meta-análisis en caso se hayan realizado, sino que se hizo una descripción narrativa de los mismos.

RESULTADOS

BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA

De acuerdo con nuestra estrategia de búsqueda identificamos 650 estudios. Adicionalmente, hallamos 1 registros a través de otras fuentes. Un revisor (PSB) evaluó la elegibilidad de los estudios según títulos y resúmenes aplicando los objetivos de la presente revisión y la pregunta de investigación (PICO). Las referencias que cumplieron con los criterios de búsqueda fueron exportadas al software de manejo de referencias Zotero®.

Luego de la lectura por títulos y resúmenes se excluyeron 639 artículos por no abordar los criterios de nuestra pregunta PICO: población, tipo intervención, comparador, desenlace o tipo de estudio; quedando 12 artículos para lectura a texto completo. Luego de la lectura a texto completo llevada a cabo por PSB se incluyeron todos los artículos (ver **Tabla Suplementaria**) para la realización de este reporte de evidencia (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

De estos 12 artículos, nueve fueron revisiones sistemáticas y tres fueron revisiones umbrela que respondieran a la pregunta PICO. Todas las RS incluyeron ECA y todas las revisiones umbrela sincluyeron solamente revisiones de ECA (ver **Tabla 2**). Ninguna RS o revisión umbrela evaluó la eficacia/efectividad de algún suplemento vitamínico para prevenir o tratar COVID-19 nin ninguna otra infección por coronavirus. Tres RS y dos revisiones umbrela evaluaron el efecto de la vitamina C para prevenir o tratar infecciones del tracto respiratoria, tales como resfrío común, influenza o neumonía; mientras que cinco RS y una revisión umbrela evaluaron el efecto de la vitamina D y solo una el efecto de la vitamina A. No encontramos ninguna RS ni revisión umbrela que evaluara la eficacia/efectivida de las vitaminas E, K, B6, B12, U, ácido fólico, complejo B, riboflvina o algún otor compuesto multivitamínico.

EVALUACION DE CALIDAD

Las revisiones sistemáticas fueron evaluadas usando el instrumento AMSTAR 2. De las cinco evaluadas, cuatro tuvieron confianza críticamente baja, por no haber reportado 2 o más puntos

críticos. Solo una revisión fallo en solo un punto crítico, pero al tener dos falencias en puntos no críticos tuvo una confianza baja (ver **Tabla 3**). Los estudios observacionales fueron evaluados usando la lista de chequeo STROBE, encontrándose que los tres estudios no reportaron como iban a manejar los datos perdidos (missing data), ni cómo iban a incorporar el diseño de muestreo en el análisis; tampoco reportaron cuantas personas decidieron no participar, cuantas perdidas hubo, ni usaron flujograma de participantes. Dos estudios no reportaron los datos crudos (in ajustar), y dos no declararon fuentes de financiamiento (ver **Tabla 4**).

ESTUDIOS QUE EVALUAN LA EFICACIA/EFFECTIVIDAD DE SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS PARA LA PREVENCIÓN O TRATAMIENTO DE COVID-19

Del total de artículos identificados siguiendo la estrategia de búsqueda seguida, no encontramos ningún ensayo clínico, estudio observacional o revisión sistemática que evaluara la eficacia o efectividad de algún suplemento vitamínico (solo o en combinación) para la prevención o el tratamiento de COVID-19. Solo identificamos una revisión narrativa –excluida de esta revisión rápida– que especula acerca de la posibilidad efecto benéfico de las vitaminas basándose en estudios de otras infecciones respiratorias y en razonamientos acerca de los mecanismos vitamínicos conocidos y su potencial influencia en la fisiopatología de la enfermedad (Zhang & Liu, 2020). Ninguno de los estudios citados por la revisión narrativa fue un estudio primario realizado en seres humanos que evaluara la eficacia/efectividad de algún suplemento vitamínico en la prevención o tratamiento de COVID-19 o de alguna otra infección por coronavirus. Tampoco hay estudios animales o in vitro que evalúen específicamente esta hipótesis para COVID-19 u otros coronavirus. Por tal motivo, basándonos en la evidencia directamente relacionada a COVID-19, no es posible determinar si existe un beneficio en el uso de suplementos vitamínicos para la prevención o tratamiento de COVID-19.

ESTUDIOS QUE EVALUAN LA EFICACIA/EFFECTIVIDAD DE SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS PARA LA PREVENCIÓN O TRATAMIENTO DE INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO (EXCLUYENDO TUBERCULOSIS)

La reciente aparición de la epidemia del COVID-19 y su rápida evolución explican la ausencia de evidencia directa; sin embargo, decidimos hacer una revisión rápida de la eficacia/efectividad de suplementos vitamínicos para la prevención o tratamiento de otras infecciones del tracto respiratorio (p. ej., influenza, resfriado común, neumonía, etc.) con la finalidad de explorar la existencia de evidencia analógica de algún efecto benéfico en infecciones del tracto respiratorio.

Vitamina C para prevención de infecciones del tracto respiratorio

Una revisión umbrela (Gómez et al., 2018) revisó ocho metaanálisis que evaluaron la eficacia/efectividad de la vitamina C para prevenir el resfrío común en personas sanas sin restricción de edad. De los 45 estudios que incluyeron en total las revisiones sistemáticas, 31 eran ensayos clínicos aleatorizados. Luego de excluir ensayos clínicos por no cumplir con los criterios de inclusión de personas sanas (adultos o niños), quedaron 12 ensayos clínicos (que incluyeron 8472 pacientes), todos los cuales compararon dosis orales de vitamina C mayores de 0.08 g/día versus placebo. El estudio concluyó que el consumo de vitamina C no reduce la incidencia de resfrío común (RR = 0.97; IC 95% 0.92-1.01) y, por tanto, no previene el resfrío común con un grado alto de certeza de la evidencia según GRADE. Consistentemente, una revisión sistemática y metaanálisis (Hemilä, 2017) de 29 ECAs que involucraron 11306 participantes, todos los cuales evaluaron si la suplementación diaria continua de 0.2 g/día o más de vitamina C no reduce la incidencia de resfrío en adultos o niños (RR = 0.97; IC 95% 0.94-1.00) en comparación con placebo. La calidad de este metanálisis fue valorada como moderada utilizando la herramienta AMSTAR-2. Por último, otro metanálisis (Vorilhon et al., 2019), cuya calidad fue valorada como baja según AMSTAR-2, incluyó 8 ECA (3135 niños de 3 meses a 18 años) que compararon consumo de 0.5 g/día o más de vitamina versus placebo. Este estudio también falló en encontrar un efecto preventivo de la vitamina C en el resfrío común en niños (OR = 0.75; IC 95% 0.54-1.03).

Vitamina C para tratamiento de infecciones del tracto respiratorio

Al igual que con el caso del uso de vitamina C para la prevención de infecciones del tracto respiratorio, el consumo de vitamina C tampoco mostró tener un impacto o este fue muy pequeño para reducir la duración del resfriado o la severidad de estos. Así, una revisión umbrela (Quidel et al., 2018) revisó cuatro metaanálisis que incluyeron siete ECAs (3249 pacientes), todos los cuales compararon dosis orales de vitamina C versus placebo. Las dosis y duración de la vitamina C variaron en todos los estudios (3 g/día por 5 días, 4 o 8 g/día por 1 día, 1 g/día por 5 días, 4 g/día por 2.5 días, 3 g/día por 2 días y 1 o 3 g/día por 3 días). El estudio concluyó que el consumo de vitamina C tendría un impacto mínimo o nulo en la reducción de la duración del resfriado (Diferencia promedio = -0.17; IC 95% -0.48 a 0.14) y en la severidad del resfriado (evaluado como días de descanso médico) (Diferencia promedio = -0.08 días; IC 95% -0.18 a 0.09). Este estudio concluye que existe un grado alto de certeza de la evidencia según GRADE acerca del impacto nulo o mínimo en la reducción de la duración del resfriado que ofrece la suplementación regular con

vitamina C en comparación con placebo. Consistentemente, los metaanálisis realizados en adultos concluyen que existe un impacto pequeño en la reducción de síntomas (Hemilä, 2017; Ran et al., 2018; Vorilhon et al., 2019). Asimismo, todos estos informan de una alta heterogeneidad de los resultados encontrados probablemente debido al uso de diversas dosis de vitamina C entre los estudios y tamaños pequeños de muestra.

Vitamina D para prevención de infecciones del tracto respiratorio

Una revisión umbrela (Rejnmark et al., 2017) incluyó siete metaanálisis que evaluaron la eficacia/efectividad de la vitamina D para prevenir el resfrío común. Los resultados de los diversos metaanálisis no fueron consistentes, con algunos encontrando evidencia a favor de un rol profiláctico de la vitamina D y otros que fallaron en encontrar evidencia de este efecto. Aunque la mayoría de metaanálisis encontró evidencia que sugiere la existencia de un efecto profiláctico de la suplementación con vitamina D en el riesgo de infecciones del tracto respiratorio, los ECAs evaluados en estos estudios fueron relativamente pequeños y de corta duración. Además, las poblaciones estudiadas han sido muy heterogéneas, incluyendo desde neonatos hasta ancianos, lo que pone en duda la validez de los metaanálisis que combinan estudios de poblaciones tan diferentes. Otros metaanálisis (Vuichard Gysin et al., 2016), cuya calidad fue valorada como moderada según AMSTAR-2, encontró resultados similares combinando ECAs de niños y adultos. Similarmente, un metaanálisis (Yakoob et al., 2016) realizado en ECAs que incluyeron solo niños menores de 5 años, tampoco pudo concluir que la suplementación con vitamina D tuviera un efecto profiláctico de infecciones de tracto respiratorio por neumonía. Los dos únicos metaanálisis (Martineau et al., 2017; Xiao et al., 2015) incluidos en esta revisión rápida y que encuentran evidencia de un rol protector de los suplementos de vitamina D en las infecciones respiratorias tuvieron una calidad baja o críticamente baja según AMSTAR-2, por lo que no se puede confiar en sus resultados.

Vitamina D para tratamiento de infecciones del tracto respiratorio

Solo encontramos un metanálisis que evaluara el efecto de la vitamina D en el tratamiento de una infección respiratorio por neumonía (Das et al., 2018). El estudio incluyó siete ensayos clínicos realizados en niños (en total 1529) con neumonía que compararon vitamina D3 con tratamiento estándar. Las dosis de la vitamina D3 utilizados en los ECA fueron muy variadas, los efectos encontrados no fueron concluyentes y la calidad de la evidencia según GRADE fue baja para tiempo de resolución de enfermedad aguda y muy baja para duración de la hospitalización y tasa

de mortalidad. Así, la vitamina D podría disminuir ligeramente el tiempo de recuperación de neumonía (aprox. 60 minutos) y el riesgo de muerte, pero, paradójicamente puede incrementar el tiempo de hospitalización (por 30 minutos) y el tiempo de resolución del fiebre (por 90 minutos); sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Vitamina A para prevención y tratamiento de infecciones del tracto respiratorio

Solo identificamos un metanálisis (Chen et al., 2008) que evaluó el uso de suplementos de vitamina para la profilaxis de infección del tracto respiratorio baja en niños de hasta siete años de edad. De acuerdo con AMSTAR-2, la calidad de esta revisión fue moderada. Luego de incluir 10 ECA (un total de 33 179 niños), se encontró que lejos de prevenir la incidencia de infecciones del tracto respiratorio bajo, la vitamina A tendría un efecto en el incremento de la incidencia de infecciones agudas del tracto respiratorio bajo. Por tal motivo, no se puede recomendar el uso de vitamina A para profilaxis de infecciones del tracto respiratorio, ni mucho menos del COVID-19.

CONCLUSIONES

- Hasta la fecha de esta revisión, no existen estudios primarios que evalúen directamente la eficacia/efectividad de algún suplemento vitamínico (mono o multivitamínico) para la prevención o tratamiento de COVID-19.
- La abundante literatura existente acerca de los suplementos de vitamina C indica que su consumo de manera continua no previene el resfrío común y que su impacto sobre la duración de los síntomas es nulo o insignificante en niños y adultos. Es muy poco probable que estas conclusiones cambien si aparecen más estudios similares bien diseñados, por lo que tampoco se justifica su uso para prevenir o tratar infecciones del tracto respiratorio, tal y como viene siendo promocionado.
- La evidencia acerca de la vitamina D es limitada y no concluyente, existiendo evidencia contradictoria que sugiere la existencia de un pequeño efecto de esta en la prevención de infecciones del tracto respiratorio en algunos estudios, mientras que otros estudios fallan en corroborar estos hallazgos.
- La evidencia acerca de la vitamina A es muy limitada, existiendo incluso evidencia de un ligero incremento del riesgo de contraer infección respiratoria en quienes consumen vitamina A versus placebo.

TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Proceso de selección de estudios incluidos en el análisis.

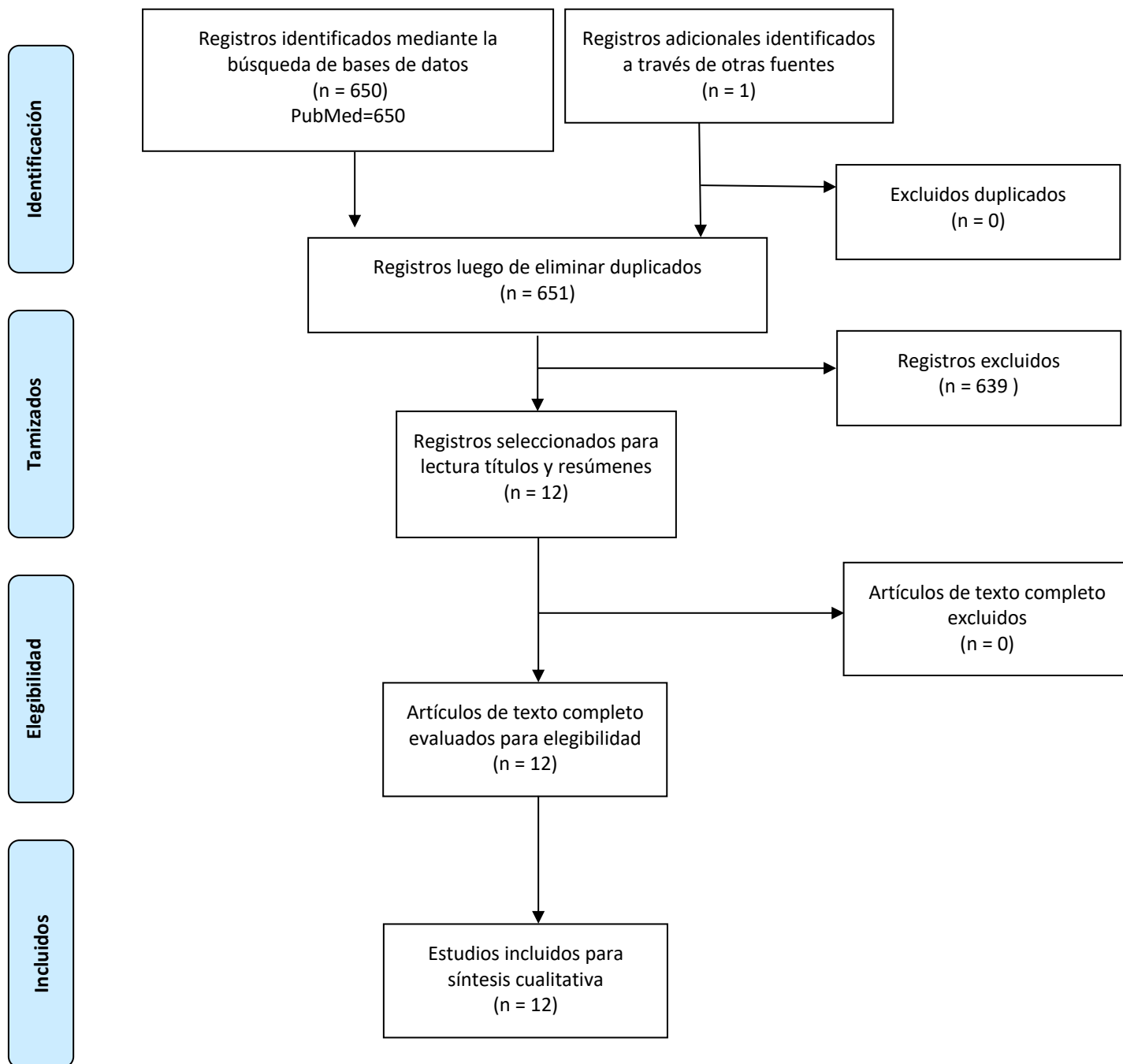


TABLA 1. Estrategia de Búsqueda

SEARCH NUMBER	QUERY	RESULTS
#59	<p>(((((COVID-19[TITLE/ABSTRACT]) OR ("COVID-19" [SUPPLEMENTARY CONCEPT])) OR ((SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2[TITLE/ABSTRACT]) OR ("SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2" [SUPPLEMENTARY CONCEPT]))) OR ((CORONAVIRUS INFECTIONS[TITLE/ABSTRACT]) OR ("CORONAVIRUS INFECTIONS"[MESH])) OR (RESPIRATORY TRACT INFECTIONS[TITLE/ABSTRACT])) OR ("RESPIRATORY TRACT INFECTIONS"[MESH])) AND (((((((((((((((DIETARY SUPPLEMENTS[TITLE/ABSTRACT]) OR ("DIETARY SUPPLEMENTS"[MESH])) OR (("VITAMINS"[MESH]) OR (VITAMINS[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN U"[MESH]) OR (VITAMIN U[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN B 6"[MESH]) OR (VITAMIN B 6[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN K"[MESH]) OR (VITAMIN K[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN E"[MESH]) OR (VITAMIN E[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN D"[MESH]) OR (VITAMIN D[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN B 12"[MESH]) OR (VITAMIN B 12[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN A"[MESH]) OR (VITAMIN A[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("ASCORBIC ACID"[MESH]) OR ("ASCORBIC ACID"[MESH])) OR (("FOLIC ACID"[MESH]) OR (FOLIC ACID[TITLE/ABSTRACT])) OR (("VITAMIN B COMPLEX"[MESH]) OR (VITAMIN B COMPLEX[TITLE/ABSTRACT])) OR ("RIBOFLAVIN"[MESH]) OR (RIBOFLAVIN[TITLE/ABSTRACT]))) FILTERS: IN THE LAST 5 YEARS</p>	650
#58	<p>(((((COVID-19[TITLE/ABSTRACT]) OR ("COVID-19" [SUPPLEMENTARY CONCEPT])) OR ((SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2[TITLE/ABSTRACT]) OR ("SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2" [SUPPLEMENTARY CONCEPT]))) OR ((CORONAVIRUS INFECTIONS[TITLE/ABSTRACT]) OR ("CORONAVIRUS INFECTIONS"[MESH])) OR (RESPIRATORY TRACT INFECTIONS[TITLE/ABSTRACT])) OR ("RESPIRATORY TRACT INFECTIONS"[MESH])) AND (((((((((((((((DIETARY SUPPLEMENTS[TITLE/ABSTRACT]) OR ("DIETARY SUPPLEMENTS"[MESH])) OR (("VITAMINS"[MESH]) OR (VITAMINS[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN U"[MESH]) OR (VITAMIN U[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN B 6"[MESH]) OR (VITAMIN B 6[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN K"[MESH]) OR (VITAMIN K[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN E"[MESH]) OR (VITAMIN E[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN D"[MESH]) OR (VITAMIN D[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN B 12"[MESH]) OR (VITAMIN B 12[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN A"[MESH]) OR (VITAMIN A[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("ASCORBIC ACID"[MESH]) OR ("ASCORBIC ACID"[MESH])) OR (("FOLIC ACID"[MESH]) OR (FOLIC ACID[TITLE/ABSTRACT])) OR (("VITAMIN B COMPLEX"[MESH]) OR (VITAMIN B COMPLEX[TITLE/ABSTRACT])) OR ("RIBOFLAVIN"[MESH]) OR (RIBOFLAVIN[TITLE/ABSTRACT])))</p>	3,237
#57	<p>((((((((((((((DIETARY SUPPLEMENTS[TITLE/ABSTRACT]) OR ("DIETARY SUPPLEMENTS"[MESH])) OR (("VITAMINS"[MESH]) OR (VITAMINS[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN U"[MESH]) OR (VITAMIN U[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN B 6"[MESH]) OR (VITAMIN B 6[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN K"[MESH]) OR (VITAMIN K[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN E"[MESH]) OR (VITAMIN E[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN D"[MESH]) OR (VITAMIN D[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN B 12"[MESH]) OR (VITAMIN B 12[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("VITAMIN A"[MESH]) OR (VITAMIN A[TITLE/ABSTRACT]))) OR (("ASCORBIC ACID"[MESH]) OR ("ASCORBIC ACID"[MESH])) OR (("FOLIC ACID"[MESH]) OR (FOLIC ACID[TITLE/ABSTRACT])) OR (("VITAMIN B COMPLEX"[MESH]) OR (VITAMIN B</p>	405,163

	COMPLEX[TITLE/ABSTRACT])) OR ("RIBOFLAVIN"[MESH]) OR (RIBOFLAVIN[TITLE/ABSTRACT]))	
#56	(((((COVID-19[TITLE/ABSTRACT]) OR ("COVID-19" [SUPPLEMENTARY CONCEPT])) OR ((SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2[TITLE/ABSTRACT]) OR ("SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2" [SUPPLEMENTARY CONCEPT])) OR ((CORONAVIRUS INFECTIONS[TITLE/ABSTRACT]) OR ("CORONAVIRUS INFECTIONS"[MESH])) OR (RESPIRATORY TRACT INFECTIONS[TITLE/ABSTRACT]) OR ("RESPIRATORY TRACT INFECTIONS"[MESH]))	363,749
#55	((((COVID-19[TITLE/ABSTRACT]) OR ("COVID-19" [SUPPLEMENTARY CONCEPT])) OR ((SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2[TITLE/ABSTRACT]) OR ("SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2" [SUPPLEMENTARY CONCEPT])) OR ((CORONAVIRUS INFECTIONS[TITLE/ABSTRACT]) OR ("CORONAVIRUS INFECTIONS"[MESH]))	10,65
#54	(CORONAVIRUS INFECTIONS[TITLE/ABSTRACT]) OR ("CORONAVIRUS INFECTIONS"[MESH])	9,823
#53	RESPIRATORY TRACT INFECTIONS[TITLE/ABSTRACT]	15,051
#52	"RESPIRATORY TRACT INFECTIONS"[MESH]	352,603
#51	CORONAVIRUS INFECTIONS[TITLE/ABSTRACT]	259
#50	"CORONAVIRUS INFECTIONS"[MESH]	9,712
#49	(SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2[TITLE/ABSTRACT]) OR ("SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2" [SUPPLEMENTARY CONCEPT])	294
#48	SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2[TITLE/ABSTRACT]	95
#47	"SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2" [SUPPLEMENTARY CONCEPT]	212
#46	(COVID-19[TITLE/ABSTRACT]) OR ("COVID-19" [SUPPLEMENTARY CONCEPT])	1,053
#45	COVID-19[TITLE/ABSTRACT]	916
#44	"COVID-19" [SUPPLEMENTARY CONCEPT]	231
#43	("THIAMINE"[MESH]) OR (THIAMINE[TITLE/ABSTRACT])	15,972
#42	("RIBOFLAVIN"[MESH]) OR (RIBOFLAVIN[TITLE/ABSTRACT])	18,369
#41	("VITAMIN B COMPLEX"[MESH]) OR (VITAMIN B COMPLEX[TITLE/ABSTRACT])	9,002
#40	("FOLIC ACID"[MESH]) OR (FOLIC ACID[TITLE/ABSTRACT])	45,537
#39	("ASCORBIC ACID"[MESH]) OR ("ASCORBIC ACID"[MESH])	41,973
#38	("VITAMIN A"[MESH]) OR (VITAMIN A[TITLE/ABSTRACT])	53,525
#37	("VITAMIN B 12"[MESH]) OR (VITAMIN B 12[TITLE/ABSTRACT])	24,081
#36	("VITAMIN D"[MESH]) OR (VITAMIN D[TITLE/ABSTRACT])	83,199
#35	("VITAMIN E"[MESH]) OR (VITAMIN E[TITLE/ABSTRACT])	42,848
#34	("VITAMIN K"[MESH]) OR (VITAMIN K[TITLE/ABSTRACT])	25,613
#33	("VITAMIN B 6"[MESH]) OR (VITAMIN B 6[TITLE/ABSTRACT])	16,731
#32	("VITAMIN U"[MESH]) OR (VITAMIN U[TITLE/ABSTRACT])	183
#31	("VITAMINS"[MESH]) OR (VITAMINS[TITLE/ABSTRACT])	58,225
#30	(DIETARY SUPPLEMENTS[TITLE/ABSTRACT]) OR ("DIETARY SUPPLEMENTS"[MESH])	78,225
#29	THIAMINE[TITLE/ABSTRACT]	10,329
#28	"THIAMINE"[MESH]	11,701
#27	RIBOFLAVIN[TITLE/ABSTRACT]	10,217
#26	"RIBOFLAVIN"[MESH]	14,132
#25	VITAMIN B COMPLEX[TITLE/ABSTRACT]	1,618
#24	"VITAMIN B COMPLEX"[MESH]	8,613
#23	FOLIC ACID[TITLE/ABSTRACT]	21,214

#22	"FOLIC ACID"[MESH]	37,341
#21	ASCORBIC ACID[TITLE/ABSTRACT]	32,565
#20	"ASCORBIC ACID"[MESH]	41,973
#19	"VITAMIN A, VITAMIN E DRUG COMBINATION" [SUPPLEMENTARY CONCEPT]	24
#18	VITAMIN A[TITLE/ABSTRACT]	24,75
#17	"VITAMIN A"[MESH]	44,227
#16	VITAMIN B 12[TITLE/ABSTRACT]	7,042
#15	"VITAMIN B 12"[MESH]	21,885
#14	VITAMIN D[TITLE/ABSTRACT]	62,267
#13	"VITAMIN D"[MESH]	58,192
#12	VITAMIN E[TITLE/ABSTRACT]	28,536
#11	"VITAMIN E"[MESH]	32,506
#10	VITAMIN K[TITLE/ABSTRACT]	15,488
#9	"VITAMIN K"[MESH]	16,854
#8	VITAMIN B 6[TITLE/ABSTRACT]	2,162
#7	"VITAMIN B 6"[MESH]	16,009
#6	VITAMIN U[TITLE/ABSTRACT]	76
#5	"VITAMIN U"[MESH]	167
#4	VITAMINS[TITLE/ABSTRACT]	32,759
#3	"VITAMINS"[MESH]	37,738
#2	DIETARY SUPPLEMENTS[TITLE/ABSTRACT]	7,96
#1	"DIETARY SUPPLEMENTS"[MESH]	74,154

Tabla 2. Estudios incluidos en el Reporte

Nº	Autores	Título	Revista y Año
Vitamina C			
RS-01	Vorilhon P, Arpajou B, Vaillant Roussel H, Merlin A, Pereira B, Cabailot A.	Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A meta-analysis in children.	Eur J Clin Pharmacol. 2019
RS-02	Quidel S, Gómez E, Bravo-Soto G, Ortigoza A.	What are the effects of vitamin C on the duration and severity of the common cold?	Medwave. 2018
RS-03	Gómez E, Quidel S, Bravo-Soto G, Ortigoza A.	Does vitamin C prevent the common cold?	Medwave. 2018
RS-04	Hemilä H, Chalker E.	Vitamin C for preventing and treating the common cold	Cochrane Database Syst Rev. 2013
RS-05	Ran L, Zhao W, Wang J, Wang H, Zhao Y, Tseng Y, Bu H.	Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials.	Biomed Res Int. 2018
Vitamina D			
RS-06	Das RR, Singh M, Naik SS.	Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia.	Cochrane Database Syst Rev. 2018
RS-07	Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiríksson G, Gaksch M, Grønbæk M, Grimnes G, Gudnason V, Lips P, Pilz S, van Schoor NM, Kiely M, Jorde R.	Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data.	PLoS One. 2017

RS-08	Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, et al.	Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data.	BMJ. 2017
RS-09	Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA.	Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age.	Cochrane Database Syst Rev. 2016
RS-10	Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb M.	Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	PLoS One. 2016
RS-11	Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, Liu K, Huang Z.	Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials.	Br J Nutr. 2015
Vitamina A			
RS-12	Chen H, Zhuo Q, Yuan W, Wang J, Wu T	Vitamin A for preventing acute lower respiratory tract infections in children up to seven years of age	Cochrane Database Syst Rev. 2008
Otras vitaminas			
No se encontró RS ni revisiones umbrela.			

Tabla 3. Evaluación de calidad de las revisiones sistemáticas usando el instrumento AMSTAR

Vitamina C

Ítems del instrumento	RS-01	RS-04	RS-05
	Vorilhon P, et al.	Hemilä H, et al.	Ran L, et al.
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	Sí parcial	Sí	Sí
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	No	Sí	No
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	No	No	No
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	Sí	Sí	Sí
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	Sí	Sí	Sí
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	No	Sí	No
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	Sí	Sí	No
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	Sí	Sí	Sí
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	Sí	Sí	Sí
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	No	No	No
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	Sí	Sí	Sí
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	Sí	Sí	No
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	Sí	Sí	Sí
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	Sí	Sí	Sí
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	Sí	Sí	Sí
16. Se declararon los conflictos de interés	No	Sí	Sí
Puntaje	10	14	10
Confianza General	Baja	Media	Críticamente baja

* Color Rosa: dominios críticos.

Vitamina D

Ítems del instrumento	RS-06	RS-08	RS-09	RS-10	RS-11
	Das RR, et al.	Martineau AR, et al.	Yakoob MY, et al.	Vuichard Gysin D, et al.	Xiao L, et al.
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	Sí	Sí	Sí	Sí	No
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	Sí	Sí	Sí	Sí	No
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	No	Sí	No	Sí	No
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	Sí	No	Sí	Sí	No
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	Sí	No	Sí	No	No
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	Sí	Sí	Sí	S	Sí
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
16. Se declararon los conflictos de interés	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Puntaje	15	14	15	14	10
Confianza General	Alta	Baja	Alta	Media	Críticamente Baja

* Color Rosa: dominios críticos.

Vitamina A

Ítems del instrumento	RS-12
	Chen H, et al.
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	Sí
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	Sí
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	No
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	Sí
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	Sí
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	Sí
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	Sí
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	Sí
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	Sí
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	No
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	Sí
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	Sí
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	Sí
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	Sí
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	Sí
16. Se declararon los conflictos de interés	Sí
Puntaje	14
Confianza General	Media

* Color Rosa: dominios críticos.

Vitamina E

No se encontraron revisiones sistemáticas.

Vitamina K

No se encontraron revisiones sistemáticas.

Vitamina B12

No se encontraron revisiones sistemáticas.

Tabla Suplementaria: Estudios excluidos para el reporte

Autores	Título	Revista y Año	Razón de exclusión
Zhang L, Liu Y.	Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review.	J Med Virol. 2020	Revisión narrativa
Grant WB, Boucher BJ.	A Review of the Potential Benefits of Increasing Vitamin D Status in Mongolian Adults through Food Fortification and Vitamin D Supplementation.	Nutrients. 2019	Revisión narrativa
Zhou YF, Luo BA, Qin LL.	The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies.	Medicine (Baltimore). 2019	No compara suplemento vitamínicos
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	No compara suplemento vitamínicos
Cariolou M, Cupp MA, Evangelou E, Tzoulaki I, Berlanga-Taylor AJ.	Importance of vitamin D in acute and critically ill children with subgroup analyses of sepsis and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis.	BMJ Open. 2019	No compara suplemento vitamínicos
Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, Mitobe J, Komoike N, Itagaki M, Miyakawa Y, Koido S, Hokari A, Saruta M, Tajiri H, Matsuura T, Urashima M.	Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease.	Inflamm Bowel Dis. 2019	Solo incluye pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal
Loeb M, Dang AD, Thiem VD, Thanabalan V, Wang B, Nguyen NB, Tran HTM, Luong TM, Singh P, Smieja M, Maguire J, Pullenayegum E.	Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial.	Influenza Other Respir Viruses. 2019	Ensayo clínico
Goncalves-Mendes N, Talvas J, DualÃ© C, Guttman A, Corbin V, Marceau G, Sapin V, Brachet P, Evrard B, Laurichesse H, Vasson MP.	Impact of Vitamin D Supplementation on Influenza Vaccine Response and Immune Functions in Deficient Elderly Persons: A Randomized Placebo-Controlled Trial.	Front Immunol. 2019	No evalúa desenlaces de interés

Jung HC, Seo MW, Lee S, Kim SW, Song JK.	Vitamin D ₃ Supplementation Reduces the Symptoms of Upper Respiratory Tract Infection during Winter Training in Vitamin D-Insufficient Taekwondo Athletes: A Randomized Controlled Trial.	Int J Environ Res Public Health. 2018	No evalúa desenlaces de interés
Slow S, Epton M, Storer M, Thiessen R, Lim S, Wong J, Chin P, Tovaranton P, Pearson J, Chambers ST, Murdoch DR; VIDCAPS Group..	Effect of adjunctive single high-dose vitamin D(3) on outcome of community-acquired pneumonia in hospitalised adults: The VIDCAPS randomised controlled trial.	Sci Rep. 2018	Ensayo clínico
Gruber-Bzura BM.	Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy?	Int J Mol Sci. 2018	Revisión narrativa
Zhou J, Du J, Huang L, Wang Y, Shi Y, Lin H.	Preventive Effects of Vitamin D on Seasonal Influenza A in Infants: A Multicenter, Randomized, Open, Controlled Clinical Trial.	Pediatr Infect Dis J. 2018	Ensayo clínico
Ghosh AK, Kishore B, Shaikh I, Satyavrat V, Kumar A, Shah T, Pote P, Shinde S, Berde Y, Low YL, Tan VMH, Huynh DTT.	Effect of oral nutritional supplementation on growth and recurrent upper respiratory tract infections in picky eating children at nutritional risk: a randomized, controlled trial.	J Int Med Res. 2018	Solo incluye niños en riesgo nutricional
Lee MT, Kattan M, Fennoy I, Arpadi SM, Miller RL, Cremers S, McMahon DJ, Nieves JW, Brittenham GM.	Randomized phase 2 trial of monthly vitamin D to prevent respiratory complications in children with sickle cell disease.	Blood Adv. 2018	Solo incluye niños con anemia falciforme
Shimizu Y, Ito Y, Yui K, Egawa K, Orimo H.	Intake of 25-Hydroxyvitamin D ₃ Reduces Duration and Severity of Upper Respiratory Tract Infection: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Comparison Study.	J Nutr Health Aging. 2018	Ensayo clínico
Hemiläinen H.	Effect of β -Carotene Supplementation on the Risk of Pneumonia Is Heterogeneous in Males: Effect Modification by Cigarette Smoking.	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2018	Estudio observacional

Alfonso VH, Bandoli G, von Ehrenstein O, Ritz B.	Early Folic Acid Supplement Initiation and Risk of Adverse Early Childhood Respiratory Health: A Population-based Study.	Matern Child Health J. 2018	Estudio observacional
Mathysen C, Gayan-Ramirez G, Bouillon R, Janssens W.	Vitamin D supplementation in respiratory diseases: evidence from randomized controlled trials.	Pol Arch Intern Med. 2017	Revisión narrativa
Somnath SH, Biswal N, Chandrasekaran V, Jagadisan B, Bobby Z.	Therapeutic effect of vitamin D in acute lower respiratory infection: A randomized controlled trial.	Clin Nutr ESPEN. 2017	Ensayo clínico
Aglipay M, Birken CS, Parkin PC, Loeb MB, Thorpe K, Chen Y, Laupacis A, Mamdani M, Macarthur C, Hoch JS, Mazzulli T, Maguire JL; TARGeT Kids! Collaboration..	Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children.	JAMA. 2017	No compara suplemento vitamínico vs. placebo o tratamiento estándar
[No authors listed]	Vitamin D supplementation effective in preventing acute respiratory tract infections.	Nurs Older People. 2017	Revisión narrativa
Hemilä H.	Vitamin C and Infections.	Nutrients. 2017	Revisión narrativa
Ginde AA, Blatchford P, Breese K, Zarrabi L, Linnebur SA, Wallace JI, Schwartz RS.	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	Ensayo clínico
Jat KR.	Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies.	Trop Doct. 2017	Revisión sistemática de estudios observacionales
Gupta P, Dewan P, Shah D, Sharma N, Bedi N, Kaur IR, Bansal AK, Madhu SV.	Vitamin D Supplementation for Treatment and Prevention of Pneumonia in Under-five Children: A Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial.	Indian Pediatr. 2016	Ensayo clínico

Pettifor JM.	Vitamin D and its Role in the Management and Prevention of Lower Respiratory Tract Infections in Infants and Young Children.	Indian Pediatr. 2016	Carta al editor
Scragg R, Waayer D, Stewart AW, Lawes CMM, Toop L, Murphy J, Khaw KT, Camargo CA Jr.	The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures.	J Steroid Biochem Mol Biol. 2016	Protocolo de ensayo clínico
Cantorna MT.	Vitamin D and Lung Infection.	Infect Immun. 2016	Revisión narrativa
Allan GM, Cranston L, Lindblad A, McCormack J, Kolber MR, Garrison S, Korownyk C.	Vitamin D: A Narrative Review Examining the Evidence for Ten Beliefs.	J Gen Intern Med. 2016	Revisión narrativa
ÅžiÅŸmanlar T, Aslan AT, GÃ¼lbahar Å–, Å–zkan S.	The effect of vitamin D on lower respiratory tract infections in children.	Turk Pediatri Ars. 2016	No compara suplemento vitamínico vs. placebo o tratamiento estándar
Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, MÃ¼rz W.	Vitamin D and airway infections: a European perspective.	Eur J Med Res. 2016	Revisión narrativa
Denlinger LC, King TS, Cardet JC, Craig T, Holguin F, Jackson DJ, Kraft M, Peters SP, Ross K, Sumino K, Boushey HA, Jarjour NN, Wechsler ME, Wenzel SE, Castro M, Avila PC; NHLBI AsthmaNet Investigators..	Vitamin D Supplementation and the Risk of Colds in Patients with Asthma.	Am J Respir Crit Care Med. 2016	Solo incluye asmáticos
Gold DR, Litonjua AA, Carey VJ, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Gordon D, Walter J, Friedenberg G, Hankinson JL, Copeland T, Luttmann-Gibson H.	Lung VITAL: Rationale, design, and baseline characteristics of an ancillary study evaluating the effects of vitamin D and/or marine omega-3 fatty acid supplements on acute exacerbations of chronic respiratory disease, asthma control, pneumonia and lung function in adults.	Contemp Clin Trials. 2016	Protocolo de ensayo clínico
Duerbeck NB, Dowling DD, Duerbeck JM.	Vitamin C: Promises Not Kept.	Obstet Gynecol Surv. 2016	Revisión narrativa

Esposito S, Lelii M.	Vitamin D and respiratory tract infections in childhood.	BMC Infect Dis. 2015	Revisión narrativa
Martineau AR, Hanifa Y, Witt KD, Barnes NC, Hooper RL, Patel M, Stevens N, Enayat Z, Balayah Z, Syed A, Knight A, Jolliffe DA, Greiller CL, McLaughlin D, Venton TR, Rowe M, Timms PM, Clark D, Sadique Z, Eldridge SM, Griffiths CJ.	Double-blind randomised controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of acute respiratory infection in older adults and their carers (ViDiFlu).	Thorax. 2015	Ensayo clínico
Bergman P, Norlin AC, Hansen S, Björkhem-Bergman L.	Vitamin D supplementation improves well-being in patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial.	BMC Res Notes. 2015	No evalúa desenlaces de interés
Ali SR, McDevitt H.	Question 1: does vitamin D supplementation prevent acute lower respiratory tract infections in children?	Arch Dis Child. 2015	Revisión narrativa
Bergman P, Norlin AC, Hansen S, Björkhem-Bergman L.	Vitamin D supplementation to patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized and placebo-controlled trial.	BMC Res Notes. 2015	Ensayo clínico
Martineau AR, MacLaughlin BD, Hooper RL, Barnes NC, Jolliffe DA, Greiller CL, Kilpin K, McLaughlin D, Fletcher G, Mein CA, Hoti M, Walton R, Grigg J, Timms PM, Rajakulasingam RK, Bhowmik A, Rowe M, Venton TR, Choudhury AB, Simcock DE, Sadique Z, Monteiro WR, et al.	Double-blind randomised placebo-controlled trial of bolus-dose vitamin D3 supplementation in adults with asthma (ViDiAs).	Thorax. 2015	Solo incluye asmáticos
de Sa Del Fiol F, Barberato-Filho S, Lopes LC, de Cassia Bergamaschi C.	Vitamin D and respiratory infections.	J Infect Dev Ctries. 2015	Revisión narrativa
Grant CC, Kaur S, Waymouth E, Mitchell EA, Scragg R, Ekeroma A, Stewart A, Crane J, Trenholme A, Camargo CA Jr.	Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial.	Acta Paediatr. 2015	Solo incluye gestantes

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ADICIONALES

- Chen, H., Zhuo, Q., Yuan, W., Wang, J., & Wu, T. (2008). Vitamin A for preventing acute lower respiratory tract infections in children up to seven years of age. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD006090.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006090.pub2>
- Das, R. R., Singh, M., & Naik, S. S. (2018). Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7), CD011597.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011597.pub2>
- Gómez, E., Quidel, S., Bravo-Soto, G., & Ortigoza, Á. (2018). Does vitamin C prevent the common cold? *Medwave*, 18(4), e7235.
<https://doi.org/10.5867/medwave.2018.04.7236>
- Hemilä, H. (2017). Vitamin C and Infections. *Nutrients*, 9(4).
<https://doi.org/10.3390/nu9040339>
- Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savović, J., Schulz, K. F., Weeks, L., & Sterne, J. A. C. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*, 343. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A. A., Goodall, E. C., Grant, C. C., Griffiths, C. J., Janssens, W., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauger, D., Murdoch, D. R., Neale, R., ... Camargo, C. A. J. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 356, i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>

- Quidel, S., Gómez, E., Bravo-Soto, G., & Ortigoza, Á. (2018). What are the effects of vitamin C on the duration and severity of the common cold? *Medwave*, 18(6), e7261. <https://doi.org/10.5867/medwave.2018.06.7260>
- Ran, L., Zhao, W., Wang, J., Wang, H., Zhao, Y., Tseng, Y., & Bu, H. (2018). Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *BioMed Research International*, 2018, 1837634. <https://doi.org/10.1155/2018/1837634>
- Rejnmark, L., Bislev, L. S., Cashman, K. D., Eiríksdóttir, G., Gaksch, M., Grübler, M., Grimnes, G., Gudnason, V., Lips, P., Pilz, S., van Schoor, N. M., Kiely, M., & Jorde, R. (2017). Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PloS One*, 12(7), e0180512. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180512>
- Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 358, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
- Vorilhon, P., Arpajou, B., Vaillant Roussel, H., Merlin, É., Pereira, B., & Cabaillet, A. (2019). Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A meta-analysis in children. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(3), 303-311. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2601-7>
- Vuichard Gysin, D., Dao, D., Gysin, C. M., Lytvyn, L., & Loeb, M. (2016). Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized

Controlled Trials. *PloS One*, 11(9), e0162996.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162996>

Xiao, L., Xing, C., Yang, Z., Xu, S., Wang, M., Du, H., Liu, K., & Huang, Z. (2015).

Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: A systematic review of randomised controlled trials. *The British Journal of Nutrition*, 114(7), 1026-1034.

<https://doi.org/10.1017/S000711451500207X>

Yakoob, M. Y., Salam, R. A., Khan, F. R., & Bhutta, Z. A. (2016). Vitamin D

supplementation for preventing infections in children under five years of age.

The Cochrane Database of Systematic Reviews, 11(11), CD008824.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008824.pub2>

Zhang, L., & Liu, Y. (2020). Potential interventions for novel coronavirus in China: A

systematic review. *Journal of Medical Virology*, 92(5), 479-490.

<https://doi.org/10.1002/jmv.25707>