



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E  
INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO "DR  
BELISARIO DOMINGUEZ"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
**MEDICINA INTERNA**  
MARZO 2021 – FEBRERO 2022

**CONCENTRACIONES SÉRICAS DE VITAMINA D Y  
REQUERIMIENTO DE VENTILACIÓN MECÁNICA POR  
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA EN PACIENTES CON COVID 19**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR  
**DAVID NAVARRO MARTÍNEZ**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
**MEDICINA INTERNA**

DIRECTORA DE TESIS  
**DRA M EN C MARIA LUCIA OLIVEROS RUIZ**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX. 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**Concentraciones séricas de vitamina D y requerimiento de ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria en pacientes con COVID 19**

Autor: David Navarro Martínez

Vo. Bo.

**Dra Gabriela Olguín Contreras**

Profesora Titula del curso de Especialización en Medicina Interna

Vo. Bo.

**Dra Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano**

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación,  
Secretaría de Salud de la Ciudad de México



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



Directora de Tesis  
**Dra M en C María Lucia Oliveros Ruiz**  
Médico Adscrito de Cardiología  
Hospital De Especialidades De La Ciudad De México “Dr Belisario  
Domínguez”

Índice	Página
Resumen	2
I. Marco Teórico & Antecedentes	3
II. Planteamiento del problema	11
III. Justificación	12
IV. Hipótesis	13
V. Objetivo general	13
VI. Objetivos específicos	13
VII. Metodología	14
8.1 Tipo de estudio	14
8.2 Población de estudio	14
8.3 Muestra	14
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento	15
8.5 Variables	17
8.6 Mediciones e instrumentos de medición	19
8.7 Análisis estadístico de datos	19
VIII. Implicaciones éticas	20
IX. Resultados	20
X. Discusión	26
XI. Conclusiones	26
XII. Bibliografía	27
Índice de tablas	
Tabla 1. Niveles séricos de Vitamina D	7
Tabla 2. Tabla 2 x 2, Jain (2020) <sup>1</sup>	15
Tabla 3. Cálculo de Muestra	15
Tabla 4. Definición operacional de variables	17
Tabla 5. Regresión de Cox para Ventilación Mecánica	25
Índice de Ilustraciones	
Figura 1. Relación Vitamina D y Sistema Renina-angiotensina	5
Figura 2. Relación Vitamina D y sistema inmune	10
Índice de gráficos	
Gráfica 1. Frecuencia de niveles de Vitamina D	21
Gráfica 2. Distribución de niveles PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	22
Gráfica 3. Frecuencia de días de estancia hospitalaria	22
Gráfica 4. Frecuencia por grupo de edad	23
Gráfica 5. Curva de sobrevida general	23
Gráfica 6. Curva de sobrevida de pacientes con niveles de Vitamina D normal vs insuficiencia de Vitamina D	23
Gráfica 7. Curva de Sobrevida de pacientes con requerimiento de ventilación mecánica vs No requerimiento de ventilación mecánica	24
Gráfica 8. Curva de sobrevida de pacientes con Hipertensión arterial vs No Hipertensión Arterial	24
Anexos	
Anexo1. Consentimiento Informado	29

## I. Resumen

**Introducción y objetivos:** La deficiencia de vitamina D es muy prevalente en los pacientes críticos, sin embargo, se desconoce si este estado nutricional se asocia a mayor requerimiento de ventilación mecánica o mortalidad en el paciente con infección por SARS-CoV-2. {Citation}

**Material y métodos:** estudio, observacional, prospectivo, analítico – correlacional de casos y controles en una cohorte. Se reclutaron 62 pacientes en el servicio de Medicina Interna con infección confirmada para SARS-CoV-2 por prueba PCR, de los cuales 31 presentaron requerimiento de ventilación mecánica y 31 sin dicho requerimiento (controles). Se analizó la supervivencia en ambos grupos, además de análisis por regresión de cox de los diferentes factores de riesgo.

**Resultados:** el 75% de la población estudiada presentó déficit de vitamina D. En el grupo de pacientes con deficiencia de vitamina D, la supervivencia fue del 46.8%, con un Hazard ratio (HR) calculado del 10.72 ( $p=0.001$ ). En la regresión por Cox, la media de los valores de vitamina D se calculó en 24.49, se obtuvo un Hazard ratio de 0.894, con intervalo de confianza menor a 1 ( $p=0.008$ ) entre los niveles de vitamina D y requerimiento de ventilación mecánica invasiva.

**Conclusiones:** La deficiencia de vitamina D se presentó con una alta prevalencia en la población estudiada. Los niveles séricos normales de vitamina D al ingreso hospitalario se comportaron como un factor protector de requerimiento de ventilación mecánica; sin embargo, se requieren de más estudios para poder realizar alguna aseveración de mayor peso al respecto.

## II. Marco teórico / Antecedentes

### Virus SARS-CoV-2

El virus SARS-CoV-2, causante de la COVID 19 (*Coronavirus Disease*), surgió a finales de 2019 en China, aunque a la fecha se desconoce con exactitud el origen del virus, se sospecha que proviene de una fuente zoonótica. La mayoría de los casos en seres humanos suelen presentarse con cuadro clínico asintomático o con el desarrollo de escasos síntomas de vías respiratorias superiores.<sup>2</sup>

Los síntomas que han sido identificados como los más frecuentes son poco específicos, principalmente: fiebre, tos, disnea, anosmia y fatiga. En los casos de mayor gravedad, el tiempo promedio conocido desde el horizonte clínico hasta el desarrollo de neumonía, es de alrededor de 5 días; respecto al tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el desarrollo de hipoxemia grave o requerimiento de servicios de terapia intensiva se ha reportado un promedio de 7-12 días aproximadamente.<sup>3</sup>

La COVID 19 se ha posicionado como una de las primeras causas de muerte a nivel mundial. Se estima que el 15-20% de todos los casos de COVID 19 desarrollarán un cuadro respiratorio agudo que ameritará manejo hospitalario y, de estos, 3-5% evolucionará a un cuadro clínico crítico, definido como insuficiencia respiratoria, choque séptico o falla orgánica múltiple. Se ha reportado que los pacientes más graves que han requerido apoyo mecánico ventilatorio presentan una mortalidad que oscila del 50-97%. Cabe mencionar que estas cifras son superiores a las reportadas en poblaciones de pacientes con infección por virus de la influenza H1N1, que requirieron intubación (35-46%).<sup>4</sup>

Durante la fase temprana de la infección, las células diana del virus SARS-CoV-2 son primordialmente las células epiteliales nasales, bronquiales y los neumocitos. El mecanismo ocurre primordialmente a través de la proteína estructural S (*spike*), que se une al receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2, por sus siglas en inglés) y a la proteína TMPRSS2 (*type 2 transmembrane serine protease*) como coadyuvante para su ingreso a la célula.<sup>5</sup> La ACE2 forma parte del sistema renina-

angiotensina-aldosterona, y es una proteína de membrana que se encuentra principalmente en células del epitelio respiratorio, células alveolares, así como en el corazón, el riñón, los vasos sanguíneos y el tubo digestivo. La ACE2 degrada la angiotensina II (Ang II), un péptido vasoconstrictor) a angiotensina 1-7 (vasodilatador) y por lo tanto reduce la presión arterial y estimula a la óxido nítrico sintetasa (NOS) aumentando su respuesta vasodilatadora.<sup>6</sup> La transmisión del virus SARS-CoV-2 ocurre principalmente mediante gotas de saliva expulsadas por la persona infectada al hablar, toser o estornudar, asimismo, al tocar objetos contaminados con virus y por último vía aerosoles (suspendidos en el aire).<sup>5</sup>

La sobreexposición de Ang II está relacionado con la inflamación pulmonar a través de la generación de especies reactivas de oxígeno y la liberación de citocinas proinflamatorias. Así mismo induce la apoptosis del epitelio alveolar promoviendo la fase fibrótica del SIRA; promueve al Inhibidor del plasminógeno tipo 1, por lo tanto, genera un efecto procoagulante; y, por último, la activación del receptor de Ang II aumenta la permeabilidad de los capilares pulmonares, principal característica del Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA).<sup>6</sup>

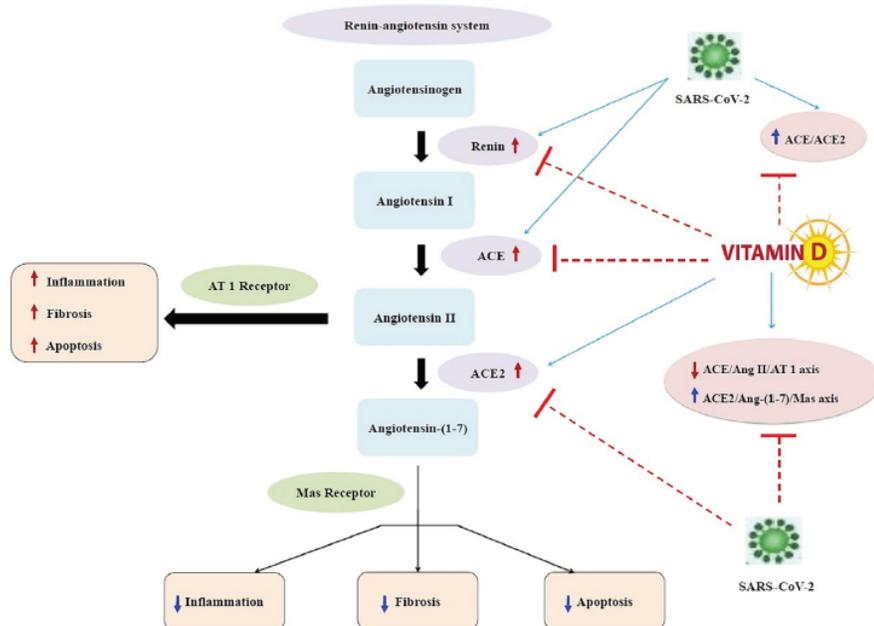


Ilustración 1 Potenciales efectos terapéuticos de la vitamina D y su relación con el sistema Renina- angiotensina-aldosterona y Síndrome de Insuficiencia respiratoria aguda. Tomado de Malek A. Rev Med Vir. 2020;30(5):e2119.5

Al igual que en otras enfermedades virales respiratorias, como es el caso de influenza, ocurre linfopenia. En fases posteriores, cuando hay replicación viral acelerada, la barrera epitelio-endotelial se verá comprometida, acentuando la respuesta inmunitaria con la entrada de monocitos y neutrófilos al alveolo y posterior edema. El edema pulmonar y la formación de membranas hialinas son compatibles con la fase temprana del Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA).<sup>5</sup>

A pesar de que sólo el 25% de los pacientes infectados tienen comorbilidades, este porcentaje aumenta a 60-90% en pacientes hospitalizados. Las comorbilidades más frecuentes incluyen: hipertensión arterial (48-57%), diabetes (17-34%), enfermedad cardiovascular (21-28%), enfermedad pulmonar crónica (4-10%), enfermedad renal crónica (3-13%), malignidad (6-8%) y enfermedad hepática crónica (<5%).<sup>5</sup>

Los hallazgos en estudios de laboratorio más frecuentes en pacientes hospitalizados incluyen linfopenia, elevación de dímero D, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva y ferritina. La procalcitonina generalmente se encuentra negativa.<sup>7</sup>

#### Vitamina D y sus implicaciones

La vitamina D es una prohormona derivada del 7-dehidrocolesterol, que es producida en la piel durante la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta B 290-315 nm) y otra porción aportada por los alimentos.<sup>8</sup>

Estructuralmente, la vitamina D se relaciona con otras hormonas derivadas del colesterol como el cortisol, testosterona y estrógenos. La forma activa de la vitamina 1,25 dehidroxivitamina D (1,25 (OH)<sub>2</sub>D) requiere la hidroxilación en posición 25, que ocurre en el hígado y la hidroxilación en posición 1, que ocurre en el riñón, células inmunes, y epitelios por medio de la enzima 1-hidroxilasa.<sup>8</sup>

La vitamina D existe en 2 formas D2 y D3. La vitamina D2 (ergocalciferol) deriva por la radiación UVB y la vitamina D3 (colecalfiferol) se encuentra en alimentos como aceite de pescado, hígado, y huevo. Aunque el principal origen es la exposición solar.<sup>8</sup>

La ingesta diaria recomendada a la población general es de 400 UI (10µg) al día en UK y de 600 UI (15 µg) al día en USA, con recomendación de incrementar a 800 UI (20µg) en mayores de 70 años.<sup>9</sup>

La función principal de la vitamina D es regular el metabolismo óseo – mineral y su producción renal está fuertemente regulada por la Hormona Paratiroidea (PTH), la cual está controlada por los niveles séricos de Calcio. Los niveles de calcio varían de acuerdo con la ingesta diaria y su excreción renal. Los cambios en la concentración sérica de Ca<sup>++</sup> son medidos por el receptor sensor de Calcio (CaSR) que se encuentra en la membrana de las células paratiroideas.<sup>10</sup>

El objetivo de la Vitamina D es mantener la normocalcemia, definida como concentración sérica de calcio 8.8 a 10.3 mg/dl. Al detectarse niveles inferiores, la vitamina D estimulará la absorción intestinal de calcio, la resorción ósea y la reabsorción tubular en el riñón.<sup>10</sup>

Durante el invierno, las zonas geográficas cuyas latitudes se encuentran alejadas al Ecuador, poseen un día con menos horas de exposición solar, y por lo tanto sus pobladores suelen estar menos expuestos a luz ultravioleta B necesaria para la producción de vitamina D. Este factor de riesgo se incrementa en personas con mayor concentración de melanina en la piel, y en aquellos que procuran no salir de sus domicilios por diferentes motivos.<sup>11</sup>

Típicamente el aporte alimenticio de vitamina D no cubre los requerimientos mínimos, por lo que durante el invierno y en personas sin exposición a la luz solar, la reserva de vitamina D en el organismo disminuye.<sup>11</sup>

Los niveles de vitamina D se reflejan en los niveles séricos del metabolito 25-Hidroxivitamina D (25OHD), que es producido por hidroxilación hepática de la vitamina D proveniente de la piel o alimento.<sup>11</sup>

Tabla 1 Punto de corte para el diagnóstico de Hipovitaminosis de Vitamina D (Esper, 2013)

Clasificación	ng/ml
Suficiencia	≥30
Insuficiencia	21-29
Deficiencia	<20

El interés por la suplementación de vitamina D para reducir el riesgo de infecciones respiratorias se ha incrementado desde el inicio de la pandemia por COVID 19. La hipótesis se apoya por resultados en estudios, que han demostrado que los metabolitos de la Vitamina D estimulan la respuesta inmune innata frente a los virus respiratorios.

Así mismo, en estudios observacionales se ha reportado una asociación entre niveles reducidos de 25-OH vitamina D e incremento de riesgo de infecciones respiratorias virales.<sup>9</sup>

Así como se ha observado la asociación de deficiencia de vitamina D y el desarrollo de osteomalacia y raquitismo, está documentado que la vitamina D, vía sus metabolitos activos, regulan más de 200 genes incluidos aquellos responsables de la proliferación celular, diferenciación y apoptosis. Recientemente, el descubrimiento de receptores nucleares de vitamina D en las células de la respuesta inmune apoya la teoría de su papel en la homeostasis del sistema inmune.

La deficiencia de la vitamina D puede estar asociado a mayor gravedad de COVID 19, al promover una tormenta de citocinas y por lo tanto un estado de “inflamación persistente”, característico del SIRA, principal causa de muerte en la infección por SARS CoV2.<sup>6,11</sup>

Han sido pocos los estudios realizados en donde se evalúa el déficit de vitamina D en pacientes con infección por SARS-CoV2. Se reportan 4 estudios y sus respectivos resultados:

- En estudios realizados por Hernández y cols. encontraron que hasta 82.2% de los pacientes que requirieron ingreso hospitalario por infección SARS-

CoV2 presentaron deficiencia de Vitamina D, aunque no hubo relación de entre ésta y la gravedad de la enfermedad.<sup>12</sup>

- Estudio realizado por Lohia se reportó no haber asociación entre niveles de vitamina D y mortalidad, necesidad de ventilación mecánica, admisión a terapia intensiva o desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con infección por SARS-CoV2.<sup>13</sup>
- Estudio realizado por Adami encontró que el 72% de los pacientes admitidos presentaban déficit de vitamina D, y se encontraban con un riesgo 3 veces mayor de insuficiencia respiratoria (paO2 menor 60 mmHg).<sup>14</sup>
- Jain comparó niveles de vitamina D en pacientes con infección por SARS-CoV2 asintomáticos, contra aquellos que requirieron admisión a terapia intensiva. Se encontró que el 96.8% de los pacientes ingresados a terapia intensiva presentaron déficit de vitamina D, además de presentar mayores niveles de reactantes de fase aguda.<sup>1</sup>

La vitamina D desempeña un papel esencial en el sistema inmunitario, se ha relacionado con la mayoría de las células del sistema inmunitario como los macrófagos, los linfocitos B y T, los neutrófilos y las células dendríticas; además, inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias [p. ej., IL-1, IL-1, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  e interferón  $\gamma$ ] y promueve la producción de citoquinas antiinflamatorias, equilibrando la respuesta inmunitaria. Por lo tanto, promueve en general una respuesta antiinflamatoria. Su insuficiencia se ha asociado con sobreexpresión de citoquinas Th1.<sup>15</sup>

La vitamina D es un inhibidor del factor nuclear kappa B (NF-kB), que se sabe participa en la transcripción de citocinas proinflamatorias como TNF alfa, interleucinas, interferón, y ciclooxigenasas.<sup>15</sup>

De acuerdo con las hipótesis propuestas, la vitamina D contribuye a reducir el riesgo de infecciones por múltiples mecanismos, agrupados en 3 categorías:

- Barreras físicas: conserva estructuralmente las uniones adherens y gap

- Inmunidad celular innata: induce la producción de péptidos antimicrobiales como la catelicidina LL-37 y defensinas, que a su vez estimulan la quimiotaxis de neutrófilos, monocitos, macrófagos, y linfocitos T al sitio de la infección; así mismo promueve la eliminación de patógenos respiratorios al inducir apoptosis y autofagia de las células epiteliales infectadas.
- Inmunidad adaptativa.<sup>8</sup>

### Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SIRA)

- El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SIRA) es un tipo de insuficiencia respiratoria aguda caracterizado por una lesión pulmonar inflamatoria difusa que progresa a permeabilidad en la vasculatura del pulmón, incrementa el peso pulmonar y genera hipoxemia. Está precedida por un insulto como neumonía, sepsis de foco no pulmonar, trauma, pancreatitis, o transfusión, etc.<sup>16</sup>

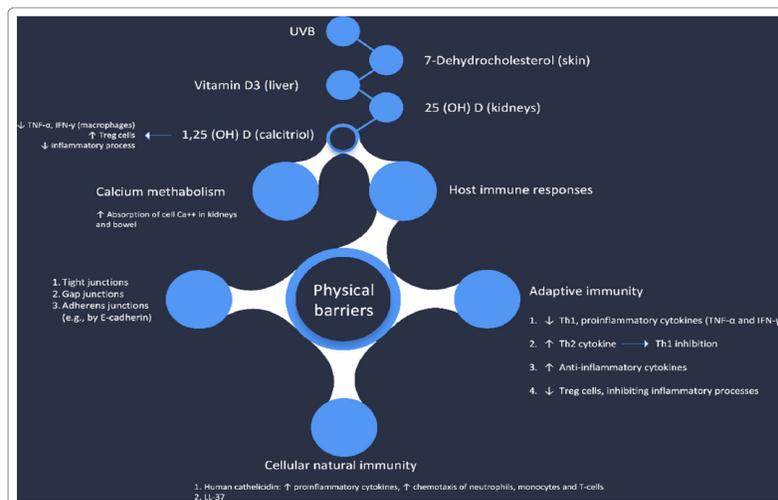


Ilustración 2 Efectos de la Vitamina D en el sistema inmune, metabolismo y Citocinas. Modificado de Murdaca et al. *Clin Mol Allergy*. 2020;18(1):23.16

Los criterios diagnósticos del SIRA de acuerdo con la definición de Berlín 2012, son los siguientes.

- Inicio agudo de los síntomas, menor a 7 días del insulto clínico.
- Hipoxemia definida como: cociente  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  300 mmHg o menor, y PEEP / CPAP de 5 cmH<sub>2</sub>O o más

- Imagen radiológica (radiografía de tórax o tomografía computarizada) con infiltrado bilateral no explicado por derrame pleural, atelectasias, nódulos o no de origen cardíaco.
- Falla respiratoria o edema pulmonar no justificado por falla cardíaca o sobrecarga hídrica.<sup>17</sup>

La gravedad del SIRA se puede clasificar de acuerdo con los siguientes parámetros:

- Leve:  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$
- Moderado:  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$
- Severo:  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ <sup>17</sup>

Se requiere de un peep de 5 cm H<sub>2</sub>O (puede ser otorgado mediante Ventilación mecánica invasiva o CPAP).<sup>18</sup>

Se distinguen 3 fases en la a patogénesis del SIRA:

- Fase exudativa: fase inicial como respuesta a la lesión primaria, mediada por células de la respuesta inmune innata, con daño a la membrana alveolo epitelial, acumulación de fluido intraalveolar e intersticial rico en proteínas. Ocurre activación macrófagos pulmonares con liberación de mediadores proinflamatorios y quimiocinas que promueven la quimiotaxis de otras células inflamatorias (neutrófilos y macrófagos). Ocurre liberación de biomarcadores de daño endotelial e inactivación de factor surfactante.
- Fase Proliferativa: Sucede un intento por restaurar el tejido dañado y la homeostasis. Ocurre la producción de fibroblastos y formación de matriz extracelular; restauración de la función de barrera del epitelio pulmonar, fagocitosis de neutrófilos apoptóticos, e inicio de reabsorción del edema alveolar.
- Fase fibrótica: debido al extenso daño a la membrana basal, e inadecuada reepitelización, ocurre fibrosis intraalveolar e intersticial con depósito de abundante matriz extracelular.<sup>18</sup>

El manejo hospitalario del COVID 19 severo no se diferencia de aquel dado en neumonías virales que causan falla respiratoria. Los pacientes se benefician de una estrategia de líquidos intravenosos conservadora posterior a la reanimación inicial,

antibióticos empíricos en caso de sospecha de sobreinfección bacteriana, oxígeno suplementario.<sup>19</sup>

En aquellos pacientes no respondedores a la terapia con oxígeno convencional pudieran beneficiarse de puntas nasales de alto flujo.<sup>5</sup>

Los pacientes que, a pesar de las medidas anteriores, persisten con hipoxemia, ameritarán ventilación mecánica invasiva con técnica de protección alveolar, la cual se caracteriza por volúmenes tidales bajos (4-6 ml/kg peso predicho) y presión plateau menor a 30 mmHg. Adicionalmente en caso de persistir sin respuesta al tratamiento, se puede utilizar la posición en prono, ventilación con PEEP titulado de acuerdo con distensibilidad pulmonar y bloqueo neuromuscular de corta acción.<sup>5</sup>

En los casos más graves, sin respuesta al manejo convencional, se podría valorar el uso de membrana de oxigenación extracorpórea.<sup>19</sup>

De acuerdo con el estudio Recovery, en pacientes hospitalizados con COVID 19, el uso de dexametasona en esquema 6 mg cada 24 hrs por 10 días redujo en 12.3% la mortalidad a 28 días en aquellos quienes se encontraban con ventilación mecánica invasiva y por 4.1% en aquellos en terapia con oxígeno. No se vio beneficio en aquellos sin ameritar oxígeno suplementario.<sup>2</sup>

### **III. Planteamiento del problema**

En la actual epidemia por el virus SARS-CoV2 en México, se han registrado más de 2.04 millones de casos confirmados y 181 mil defunciones (a marzo del 2021).

Además de Diabetes, Hipertensión Arterial y Obesidad, se deben buscar otros factores de riesgo asociados a alta morbimortalidad intrahospitalaria y requerimiento de ventilación mecánica invasiva.

Hasta este momento no hay evidencia científica suficiente para determinar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y el requerimiento de ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria en pacientes con infección por SARS-CoV2

### 3.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es la asociación de niveles de vitamina D y el requerimiento de ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria en pacientes con infección por SARS-CoV2?

## IV. Justificación

La vitamina D tiene un papel fundamental en la homeostasis del metabolismo mineral óseo. Sin embargo, recientemente diversas publicaciones señalan que la vitamina D tiene un papel regulador en la respuesta inmunitaria. Al respecto, se ha identificado la presencia de receptores de vitamina D en múltiples células inmunológicas, entre ellas, en linfocitos, macrófagos y neutrófilos. Aunado a lo anterior, se sabe que la deficiencia de vitamina D típicamente se presenta en adultos mayores, afroamericanos, poblaciones alejadas del ecuador y, recientemente, en la población en general, debido al aislamiento mandatorio por las medidas sanitarias durante la pandemia, lo que conlleva también a menor exposición a la luz solar.

Uno de los aspectos fisiopatológicos más devastadores de la infección por SARS-CoV-2 es la tormenta de citocinas, ocasionada por una alteración en la regulación del sistema inmunitario innato. Al respecto, se reconoce el papel potencial de la vitamina D en la modulación de esta tormenta de citocinas. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D tiene un papel relevante en el sistema inmunitario innato, ya que induce la formación de péptidos antimicrobianos, como la catelicidina, que conlleva a la destrucción viral y la depuración mediante múltiples mecanismos, ayuda en el reclutamiento de neutrófilos, monocitos y células dendríticas, lo que favorece la eliminación y depuración de los patógenos responsables de iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa. Por otra parte, el epitelio respiratorio expresa 1,25(OH)<sub>2</sub>D y receptores para la vitamina D; asimismo, como se mencionó, los macrófagos alveolares también expresan receptores de vitamina D ante la liberación de virus y citocinas por parte de las células infectadas.

20

La alta mortalidad en pacientes intrahospitalarios ha motivado la búsqueda de mecanismos que permitan comprender la fisiopatología, sobre todo, identificar los factores que incrementan el riesgo de mortalidad, en aras de modificarlos en la medida de lo posible. La deficiencia de vitamina D es una condición que

potencialmente podría favorecer la fisiopatología de la forma más grave de COVID-19, por ello es relevante investigar si ésta se asocia con la mortalidad de esos pacientes. A la fecha no se cuenta con estudios concluyentes, pero sí con evidencia que sugiere que la vitamina D tiene una correlación de protección le identifica como factor pronóstico favorable respecto a la mortalidad en pacientes infectados con SARS-CoV-2.

El Hospital de Especialidades de la Ciudad de México Dr. Belisario Domínguez se reconvirtió para la atención de pacientes con COVID-19 moderado y grave, en su mayoría con comorbilidades (diabetes mellitus e hipertensión arterial) que potencialmente pueden favorecer la presencia de desnutrición, y por ende la presencia de deficiencia de vitamina D. Identificar la asociación de tal deficiencia permitiría la disposición de una potencial vía de apoyo terapéutico o profiláctico que permita mejorar el pronóstico de los pacientes, y con ello disminuir la mortalidad de la población atendida en esta institución hospitalaria.

## **V. Hipótesis**

Hipótesis alterna:

- Los niveles alterados de vitamina D se asocian a requerimiento de ventilación mecánica en pacientes con infección por SARS-CoV2

Hipótesis Nula:

- Los niveles alterados de vitamina D NO se asocian a requerimiento de ventilación mecánica en pacientes con infección por SARS-CoV2

## **VI. Objetivo general:**

- Identificar la asociación de niveles séricos de Vitamina D y requerimiento de ventilación mecánica en pacientes con infección por SARS-CoV2.

## **VIII. Objetivos Específicos**

- Determinación de niveles de PaFiO<sub>2</sub> en pacientes con infección por SARS-CoV2

- Evaluar la asociación de Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial sistémica como factores de riesgo para progresión a Covid 19 grave y mortalidad.
- Determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes ingresados por infección por SARS-CoV2.

## VIII. Metodología

### 8.1 Tipo de estudio:

- Observacional
- Prospectivo
- Analítico – correlacional
- Casos y controles en una cohorte

### 8.2 Tipo de población:

Pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México Dr. Belisario Domínguez con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 en el periodo comprendido de abril 2021 a junio 2021.

### 8.3 Muestra:

*Tabla 2 De acuerdo con el estudio realizado por (Jain, 2020) <sup>1</sup>se obtuvieron los siguientes datos:*

	Casos (ventilación Mecánica)	Controles (no ventilación mecánica)	Núm. de Pacientes
Expuestos (déficit de vitamina D)	61 (67.6%)	29 (32.3%)	90 (100%)
No expuestos (vitamina D normal)	2	62	64
	63	91	154

Se calculó con el programa Epidat™ bajo los siguientes parámetros.

```

Proporción de casos expuestos:      67.000%
Proporción de controles expuestos:  32.000%
OR esperado:                        4.314
Controles por caso:                 1
Nivel de confianza:                 95.0%
  
```

*Tabla 3 Cálculo de muestra por Epidat*

Potencia (%)	Ji-cuadrado	Tamaño de muestra	
		Casos	Controles
80.0	Sin corrección	31	31
	Corrección de Yates	37	37

#### 8.4 Tipo de Muestreo

##### Definición de caso y control

- Caso: Paciente con COVID 19 y requerimiento de ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna.
- Control: Paciente con COVID 19 sin requerimiento de ventilación mecánica, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna.

##### Criterios de Inclusión:

- Edad 18-65 años
- Prueba PCR Confirmatoria para SARS-CoV2
- Contar con niveles de vitamina D a las 24 horas de su ingreso.
- Ventilación mecánica invasiva

##### Criterios de exclusión:

- Enfermedad Pulmonar obstructiva conocida
- Insuficiencia cardiaca o cardiopatía congénita.
- Enfermedad renal crónica KDIGO 5 conocida
- Embarazo

Criterios de eliminación:

- Choque hipovolémico o cardiogénico
- Uso de remdesivir, liponavir-ritonavir, tozilizumab.
- Uso de Plasma convaleciente

8.5 Variables:

- Variable Dependiente: requerimiento de ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria
  - Cualitativa dicotómica
  - Definición operacional: Paciente que cumpla con:
    - Datos de dificultad respiratoria (aleteo nasal, tiraje intercostal, uso de músculos accesorios, taquipnea mayor 30 ventilaciones por minuto), además
    - Gasometría arterial con pO<sub>2</sub> menor 60 mmHg, pCO<sub>2</sub> mayor de 50 mmHg o saturación arterial por pulsioximetría menor al 90% a pesar de uso de Oxígeno suplementario al máximo flujo disponible.
  - Escala de Medición: Si / No
- Variable Independiente: Niveles séricos de Vitamina D
  - Variable Cualitativa, dicotómica
  - Definición operacional: Nivel sérico de 25 hidroxivitamina D menor de 30 ng/ml.
  - Escala de Medición: si / no

*Tabla 4 Definición operacional de cada variable*

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de Medición</b>
Vitamina D	Cuantitativa Continua	Nivel sérico de 25 hidroxivitamina D.	nm/L
Requerimiento de ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria	Cualitativa Nominal	Medida de soporte vital avanzada que tiene la función de suplir o asistir la función ventilatoria mediante un aparato que genera presión positiva en la vía aérea.	Si / No

PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Cuantitativa Continua	Cociente de presión arterial de O <sub>2</sub> entre la fracción inspiratoria de Oxígeno	mmHg
Tipo de egreso	Cualitativa Nominal	Retiro de un paciente hospitalizado de los servicios de internación del hospital	Alta / Defunción
Días de estancia hospitalaria	Cuantitativa Discontinua	Número de días desde su ingreso hospitalaria hasta su egreso por mejoría o defunción.	Días
Días con requerimiento de ventilación mecánica	Cuantitativa Discontinua	Cantidad de días con apoyo mecánico ventilatorio desde su intubación hasta su retiro.	Días
Apoyo de aminas vaso activas	Cualitativa Nominal	Requerimiento de fármacos con propiedades vasopresoras con el objetivo de mantener una Tensión Arterial Media ≥65 mmHg.	Si / No
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo que ha vivido una contando desde su nacimiento.	Años
Género	Cualitativa Nominal	Diferencias y características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de los seres humanos que los definen como hombres o mujeres	Mujer / hombre
Peso	Cuantitativa continua	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo.	Kilogramos
Estatura	Cuantitativa continua	Altura, medida de una persona desde los pies a la cabeza.	Metros
Índice de Masa Corporal	Cuantitativa continua	Cociente obtenido del peso en kg entre y la estatura (en metros) de la persona al cuadrado	Kg/m <sup>2</sup>
Diabetes	Cualitativa Nominal	Conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común es la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre de forma crónica	Si / No
Hemoglobina Glucosilada HbA1c	Cuantitativa continua	Porcentaje de hemoglobina que se encuentra glucosilada	%
Hipertensión Arterial sistémica	Cualitativa dicotómica	Enfermedad crónica caracterizada por un incremento de las cifras de la presión sanguínea por arriba de los	Si / No

		límites sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular.	
Proteína C reactiva	Cuantitativa Continua	Proteína plasmática sintetizada por el hígado que aumenta su concentración en respuesta a la inflamación.	mg/dl
Dímero D	Cuantitativa Continua	Producto de degradación de la fibrina, cuando es proteolizado por la plasmina.	mg/dl
Velocidad de sedimentación globular	Cuantitativa Continua	Análisis que mide la distancia que recorren los glóbulos rojos en una hora al precipitarse en un tubo de ensayo.	mm/hr
Ferritina	Cuantitativa Continua	Proteína con que contiene hierro y constituye la principal forma de almacenamiento de hierro en el interior de las células.	ng/ml
Procalcitonina	Cuantitativa Continua	Péptido precursor de la calcitonina, auxiliar en el diagnóstico de sepsis.	ng/ml
Leucocitos	Cuantitativa Continua	Conjunto de células presentes en sangre periférica, con función inmunológica.	#/microL
Neutrófilos	Cuantitativa Continua	Célula componente de los Leucocitos, de tipo granulocito, con función fagocítica.	#/microL
Hemoglobina	Cuantitativa Continua	Concentración de proteína, con función de transporte de oxígeno dentro del eritrocito.	g/dl
Plaquetas	Cuantitativa Continua	Fragmento celular derivado del megacariocito presente en la sangre periférica con función trombótica.	#/microL
Creatinina	Cuantitativa Continua	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina, y es depurado a nivel renal.	mg/dl
Urea	Cuantitativa Continua	Sustancia orgánica tóxica, resultante de la degradación de sustancias nitrogenadas en el organismo y depuración renal.	Mg/dl
BUN	Cuantitativa Continua	Cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo.	Mg/dl

## 8.6 Mediciones e Instrumentos de medición

Se recolectarán datos de pacientes ingresados en el servicio de Medicina interna del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México Dr. Belisario Domínguez que cumplan los criterios de inclusión. Se recolectarán muestras obtenidas por flebotomía de los pacientes en las primeras 24 horas de su ingreso para medición de vitamina D sérica. Posteriormente se procesarán por medio de técnica de quimioluminiscencia. Se registrarán los resultados de reactantes de fase aguda, biometría hemática, química sanguínea, días de estancia hospitalaria y desenlace clínico (alta o defunción).

### Recolección de datos

Se registrarán la información obtenida del expediente clínico en el formato de recolección de datos que se anexa al final del documento.

## 8.7 Análisis

### Análisis descriptivo

- Detección de valores aberrantes o extremos
- Evaluación de la normalidad de los datos con la prueba Kolmogorov-Smirnov / Test de Shapiro–Wilk
- Estimación de las medidas de tendencia central y dispersión acorde con la distribución de los datos.
- Estimación de frecuencias y porcentajes de variables cuantitativas

### Análisis inferencial

- Se realizarán curvas ROC para discriminar pacientes con valores normales de vitamina D vs los pacientes con valores anormales de vitamina D; para determinar el punto de corte que determine la sensibilidad y especificidad conjuntamente más cercano al 100% (índice de Youden)
- Se realizarán curvas de sobrevida mediante el estimador no paramétrico (Kaplan-Meier) probando la significancia estadística con la prueba de log-rank

- Se construirá un modelo multivariado de regresión de Cox para obtener el Hazard ratio (la medida de asociación entre los niveles de vitamina D y requerimiento de ventilación mecánica invasiva).

## **IX. Implicaciones éticas**

- Normatividad: se rige por la declaración de Helsinki y Ley General de Salud
- Riesgo: sin riesgo; al ser un protocolo observacional, con obtención de datos de estudios de laboratorio y revisión de expediente propios del manejo integral del paciente.
- Proceso revisión de expedientes: los datos de los pacientes recolectados se manejarán de manera confidencial, siguiendo la normativa institucional
- Bioseguridad: no aplica.
- Confidencialidad: se solicitará autorización por escrito para el acceso a los expedientes clínicos de los pacientes. La base de datos de la presente investigación sólo será accesible para el investigador principal y sus asesores. Cada paciente será identificado en la base de datos únicamente con número de expediente e iniciales del nombre.

## **X. Resultados**

En la gráfica 1 se describe la frecuencia de los niveles de vitamina D encontrados en el estudio, con un valor mínimo de 10.1 nm/L y valor máximo de 44.8 nm/L, con una media de 24.5 nm/L. Se encontraron 15 (24%) pacientes con valores en rango de suficiencia, y 47 pacientes con valores alterados (75% de la cohorte), 21 en deficiencia y 26 en insuficiencia de vitamina D.

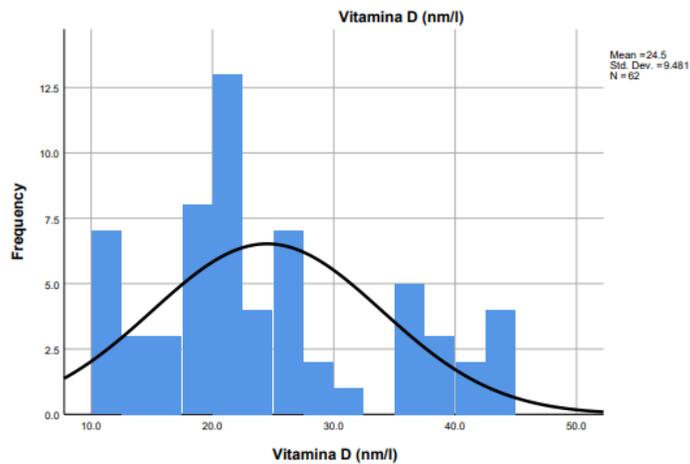


Gráfico 1 Frecuencia de niveles de vitamina D

En la gráfica 2 se muestran los niveles de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de la población estudiada, con una media de 116, un valor mínimo de 50 y máximo de 220; con una clara tendencia a valores inferiores a 150.

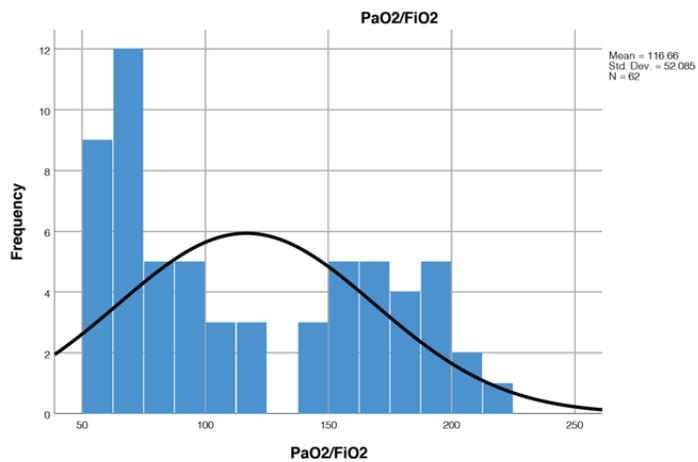


Gráfico 2 Distribución de niveles de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de acuerdo a su frecuencia

En la gráfica 3 se describen los días de estancia hospitalaria de los 62 pacientes, con una estancia mínima de 1 día, máxima de 20 días, y media de 7.87 días.

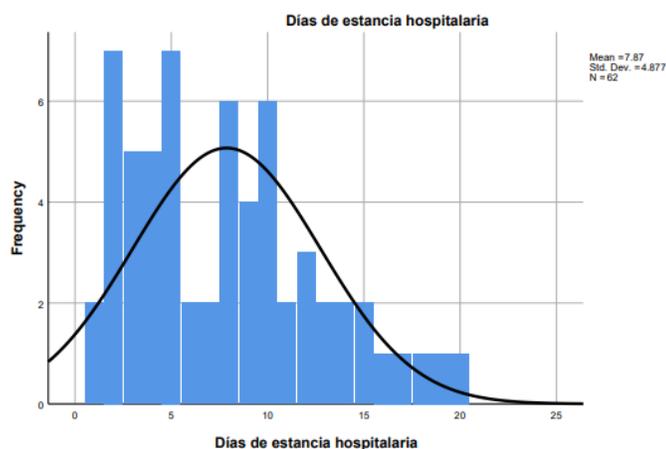


Gráfico 3 Frecuencia de días de estancia hospitalaria

En la gráfica 4 se muestra que la edad de los pacientes ingresados al estudio tiene distribución normal. Se identificó una edad mínima de 26 años y máxima de 83 años, con una media de 51.05 años.

En la gráfica 5, se muestra la curva de sobrevivida (*Kaplan-Meier*), encontrando una mortalidad del 42.35% y sobrevivida del 59.7% en el seguimiento a 20 días desde su ingreso.

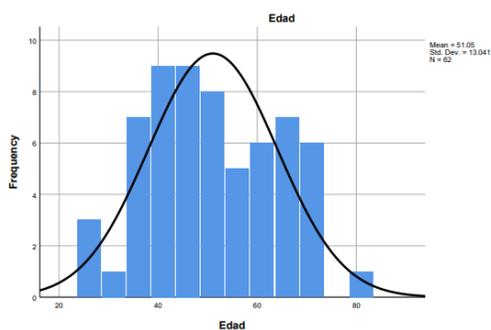


Gráfico 4 Frecuencia por grupo de edades

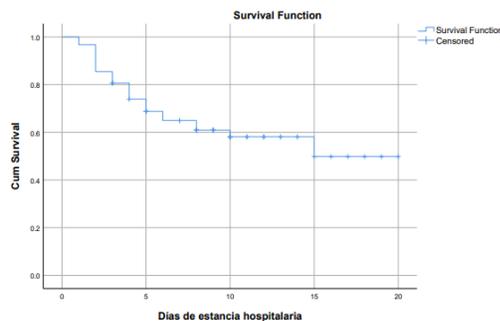
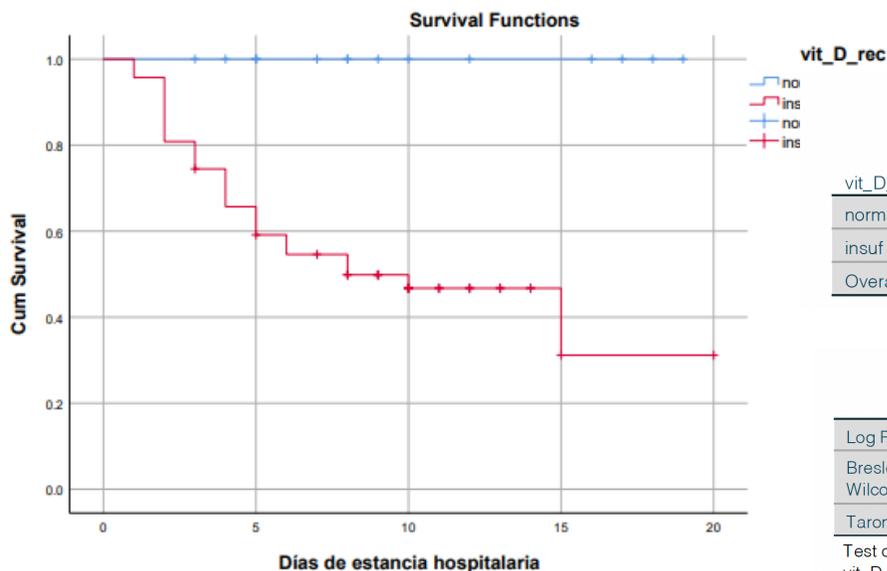


Gráfico 5 Curva de sobrevivida (*Kaplan-Meier*).

En la gráfica 6, se muestra que la sobrevivida fue del 100% a los 20 días en el grupo con niveles de vitamina D normales ( $\geq 30$  nm/L), sin embargo, en el grupo de pacientes con niveles de vitamina D  $< 30$  nm/L, la supervivencia fue sólo del 46.8% en el mismo periodo; con un Hazard ratio (HR) calculado del 10.72 ( $p=0.001$ ).



**Case Processing Summary**

vit_D_rec	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
normal =>30	15	0	15	100.0%
insuf <30	47	25	22	46.8%
Overall	62	25	37	59.7%

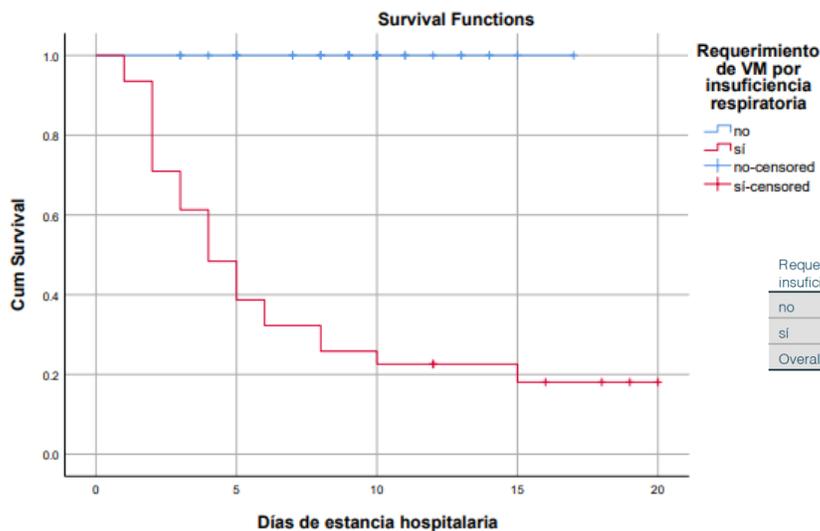
**Overall Comparisons**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10.724	1	.001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	9.327	1	.002
Tarone-Ware	10.000	1	.002

Test of equality of survival distributions for the different levels of vit\_D\_rec.

Gráfico 6 Curva de sobrevivencia de pacientes con niveles de Vitamina D normal vs insuficiencia de Vitamina D

En la gráfica 7, se muestra la población con COVID 19 moderado – grave, que no requirieron asistencia mecánica ventilatoria, tuvieron una sobrevivencia del 100% (31 de 31) ; comparado con aquellos pacientes con COVID 19 que tuvieron requirieron asistencia mecánica ventilatoria, se reportó una sobrevivencia del 19.4% (6 de 31).



**Case Processing Summary**

Requerimiento de VM por insuficiencia respiratoria	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
no	31	0	31	100.0%
si	31	25	6	19.4%
Overall	62	25	37	59.7%

Gráfico 7 Curva de Sobrevivencia de pacientes con requerimiento de ventilación mecánica vs No requerimiento de ventilación mecánica

En el análisis de los antecedentes crónico-degenerativos, la hipertensión arterial sistémica se encuentra entre aquellos con mayor relevancia en el estudio. La gráfica 8 compara la curva de sobrevida de la población con hipertensión arterial, la cual fue del 32%, vs aquellos sin hipertensión arterial (78.4%).

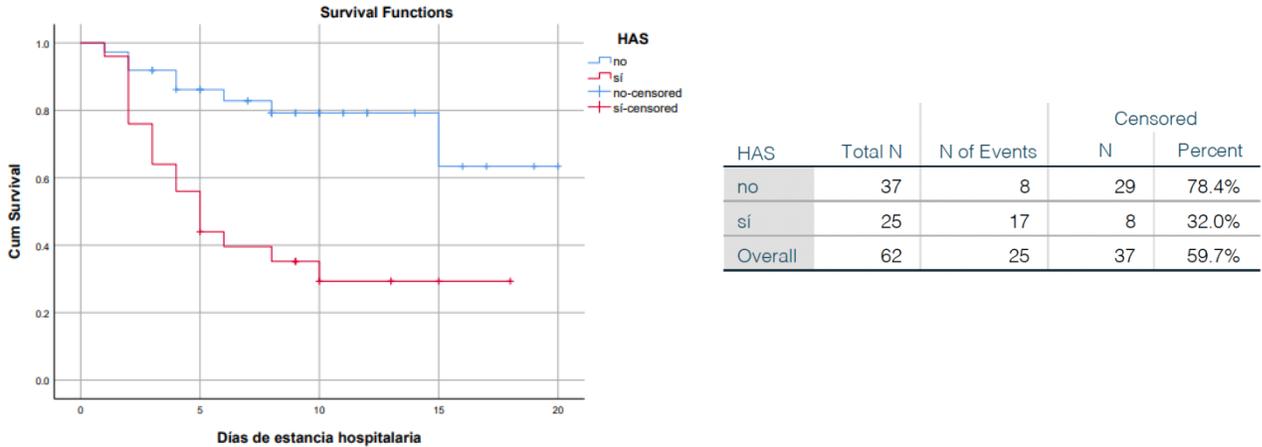


Gráfico 8 Curva de sobrevida de pacientes con Hipertensión arterial vs No Hipertensión Arterial

Tabla 5 Análisis multivariable regresión de Cox

VARIABLES	HR	IC 95%	p
<b>Vitamina D</b>	<b>0.894</b>	<b>(0.822-0.971)</b>	<b>.008</b>
Edad	1.101	(1.003-1.208)	0.043
Género	1.039	(0.313-3.447)	0.95
IMC	1.100	(0.913-1.325)	0.314
Diabetes Mellitus	0.942	(0.275-3.220)	0.924
Hipertensión arterial	0.657	0.167-2.581	0.548
HbA1c	1.139	(0.639-2.031)	0.659
PCR	0.999	(0.979-1.020)	0.933

IMC: índice de masa corporal, HbA1c: hemoglobina glucosilada, PCR: Proteína C reactiva

En la tabla 5 se muestra el análisis por regresión de Cox, con el valor de p, Hazard ratio y su intervalo de confianza.

Se construyó un modelo con las variables asociadas a mayor probabilidad de requerimiento de ventilación mecánica de los pacientes en nuestro centro, se encontraron interacciones estadísticamente significativas con niveles bajos o

anormales de Vitamina D para la variable Diabetes mellitus se encontró una tendencia pero no es estadísticamente significativo; no se encontraron interacciones estadísticamente significativas en la edad, género, índice de masa corporal, Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión arterial, los valores de hemoglobina glucosilada y proteína C reactiva.

Mediante análisis multivariable con regresión de Cox, la variable que contribuye a mayor probabilidad de requerimiento de ventilación mecánica son los niveles bajos o anormales de Vitamina D con un Hazard Ratio de 0.894, con intervalo de confianza menor a 1 ( $p=0.008$ ) entre los niveles de vitamina D y requerimiento de ventilación mecánica invasiva. : la edad (por cada año el riesgo de requerir ventilación mecánica si se tienen niveles bajos o anormales de Vit es de 10%) con un HR de 1.101, con un intervalo de confianza mayor a 1 ( $p=0.043$ ), siendo estadísticamente significativa.

Con relación a las demás variables, se obtuvieron intervalos de confianza amplios, y  $p$  mayor a 0.05, por lo que consideramos no son relevantes en el pronóstico del paciente.

## **XI. Discusión**

En el presente estudio, la prevalencia de deficiencia de vitamina D fue del 75%; este resultado es comparable a cohortes realizadas previamente.

El estudio más representativo en la población mexicana fue el realizado por Esper (2013)<sup>21</sup>, con la principal limitante que dicho estudio fue realizado en pacientes críticos previo a la pandemia por COVID 19, donde se reportó una prevalencia del 78%. En Adami (2020)<sup>14</sup>, que fue un estudio realizado específicamente en población con COVID 19 en Italia, la prevalencia fue del 70%; ambos estudios con resultados similares al nuestro.

Dicho riesgo de deficiencia de vitamina D, se justificaba previamente por nuestras características geográficas, alimenticias y poblacionales.

La mortalidad en el grupo con deficiencia de vitamina D, se reportó en 53.1% y del 0% en el grupo control. En el estudio realizado por Venkatram (2011)<sup>22</sup>, se reportó una mortalidad del 21% en el grupo con deficiencia de vitamina D en una muestra de pacientes ingresados a terapia intensiva, y del 4.4% en el grupo control. Sin embargo,

dicho estudio fue realizado en el 2011, previo a la pandemia por COVID 19, y se reclutaron 523 pacientes para su análisis.

En el análisis por regresión de Cox, se encontró que niveles iguales o superiores a 24.49 nm/L confieren un menor riesgo de requerir ventilación mecánica en caso de presentar infección por Sars- Cov 2, rechazando así la hipótesis nula.

Aunque estos resultados no muestran concordancia con el estudio realizado por Lohia (2021) <sup>13</sup>, el cual reportó un hazard ratio 1.23; 95% CI, 0.68–2.24; P = 0.49) en niveles de vitamina D y requerimiento de ventilación mecánica; en dicho estudio, la vitamina D no tuvo asociación a mortalidad, admisión a Terapia intensiva o enfermedad tromboembólica.

## **XII. Conclusiones**

La deficiencia de vitamina D tuvo una alta prevalencia en la población de pacientes en estado crítico estudiados. Al menos la mitad de los pacientes que presentaron deficiencia de vitamina D, fallecieron.

Los niveles séricos normales de vitamina D al ingreso hospitalario se comportaron como un factor protector de requerimiento de ventilación mecánica; sin embargo, se requieren de más estudios para poder realizar alguna aseveración de mayor peso al respecto.

La hipertensión arterial fue el antecedente de mayor importancia en el análisis de sobrevida, con una mortalidad al doble en el grupo experimental, vs el grupo control.

### XIII. Bibliografía

1. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep.* 2020;10(1):20191. doi:10.1038/s41598-020-77093-z
2. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436
3. Phua J. W. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations.
4. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, et al. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9): e799-e804. doi:10.1097/CCM.0000000000004457
5. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839
6. Malek Mahdavi A. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID-19. *Rev Med Virol.* 2020;30(5): e2119. doi:10.1002/rmv.2119
7. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. Solomon CG, ed. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1757-1766. doi:10.1056/NEJMcp2009249
8. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, et al. Vitamin D and COVID-19: evidence and recommendations for supplementation. *R Soc Open Sci.* 2020;7(12):201912. doi:10.1098/rsos.201912
9. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):276-292. doi:10.1016/S2213-8587(21)00051-6
10. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 453:36-45. doi: 10.1016/j.mce.2017.04.008
11. Lanham-New SA, Webb AR, Cashman KD, et al. Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ Nutr Prev Health.* 2020;3(1):106-110. doi:10.1136/bmjnp-2020-000089
12. Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, et al. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3): e1343-e1353. doi:10.1210/clinem/dgaa733
13. Lohia P, Nguyen P, Patel N, Kapur S. Exploring the link between vitamin D and clinical outcomes in COVID-19. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2021;320(3):E520-E526. doi:10.1152/ajpendo.00517.2020
14. Adami G, Giollo A, Fassio A, et al. Vitamin D and disease severity in coronavirus disease 19 (COVID-19). *Reumatismo.* 2021;72(4):189-196. doi:10.4081/reumatismo.2020.1333
15. Campbell P-A, Young MW, Lee RC. Vitamin D Clinical Pharmacology: Relevance to COVID-19 Pathogenesis. *J Natl Med Assoc.* 2021;113(2):208-211. doi: 10.1016/j.jnma.2020.09.152
16. The ARDS Definition Task Force\*. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669

17. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2019;5(1):18. doi:10.1038/s41572-019-0069-0
18. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(6):562-572. doi:10.1056/NEJMra1608077
19. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020;323(15):1499-1500. doi:10.1001/jama.2020.3633
20. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(5):R133-R147. doi:10.1530/EJE-20-0665
21. Esper RC. Prevalencia de deficiencia de vitamina D en el enfermo grave. :5.
22. Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M, Salako A, Patel M, Diaz-Fuentes G. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care*. 2011;15(6):R292. doi:10.1186/cc10585

*Anexo 1 Consentimiento informado*

Ciudad de México, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2021

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INGRESO A PROTOCOLO DE  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Yo \_\_\_\_\_, con número de expediente/NHC \_\_\_\_\_, acepto de manera voluntaria que se me incluya como sujeto de estudio en el proyecto de investigación denominado: **Asociación de deficiencia de Vitamina D y requerimiento de ventilación mecánica en SARS COV2**, luego de haber conocido y comprendido en su totalidad, la información sobre dicho proyecto, riesgos si los hubiera y beneficios directos e indirectos de mi participación en el estudio, y en el entendido de que:

- Mi participación no repercutirá en mi tratamiento médico.
- Puedo retirarme del proyecto si lo considero conveniente a mis intereses, aun cuando el investigador responsable no lo solicite.
- No haré ningún gasto, ni recibiré remuneración alguna por la participación en el estudio.
- Se guardará estricta confidencialidad sobre los datos obtenidos producto de mi participación.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del participante / familiar responsable

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma  
Testigo 2