



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA
"DR. SILVESTRE FRENK FREUND"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

EFICACIA Y SEGURIDAD DE TRATAMIENTO CON VITAMINA D EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS POR COVID-19

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

DR. FONSECA TENORIO JEFFRY ALEXANDRO
RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE INFECTOLOGIA

TUTORES DE TESIS:

DRA. MARÍA GUADALUPE MIRANDA NOVALES
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN ANÁLISIS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

DRA. JESSIE NALLELY ZURITA CRUZ
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO. FACULTAD DE MEDICINA UNAM.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 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.

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS

DRA ABIGAIL HERNANDEZ CABEZZA
ENCARGADA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SXXI

DR JOSÉ GUILLERMO VÁZQUEZ ROSALES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN INFECTOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SXXI

DRA. MARIA GUADALUPE MIRANDA NOVALES
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN ANÁLISIS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SXXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3603.
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 042

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121

FECHA Jueves, 21 de mayo de 2020

Dr. María Guadalupe Miranda Novales

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Eficacia y seguridad de tratamiento con vitamina D en pacientes pediátricos hospitalizados por COVID-19** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3603-020

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dra. Rocío Cárdenas Navarrete
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

Colaboradores:

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

Facultad de Medicina, UNAM.

Email: zuritajn@hotmail.com

Dr. Miguel Angel Villasís Keever

Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia

Email: miguel.villasis@imss.gob.mx

Dra. Mardia López Alarcón

Unidad de Investigación Médica en Nutrición

Email: mardyalo@hotmail.com

Contenido

RESUMEN	6
MARCO TEÓRICO	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
JUSTIFICACIÓN.....	24
OBJETIVO GENERAL	25
HIPÓTESIS ESPECÍFICAS	26
MATERIALES Y MÉTODOS.....	27
TAMAÑO DE MUESTRA	29
DEFINICIÓN DE VARIABLES	30
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	32
ASPECTOS ÉTICOS	36
RESULTADOS	37
DISCUSIÓN.....	47
CONCLUSIONES.....	50
BIBLIOGRAFÍA	51

RESUMEN

Introducción: La pandemia de COVID-19 fue declarada por la OMS el 11 de marzo de 2020. Si bien, la población pediátrica tiene menor riesgo de mortalidad, el riesgo se eleva en pacientes con enfermedades crónicas. Los resultados de algunos estudios sugieren que niveles adecuados de vitamina D disminuyen el riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2. **Objetivo:** 1) Evaluar la eficacia y seguridad de la administración de vitamina D en comparación con el tratamiento habitual en niños con infección por SARS-CoV-2. **Material y Métodos:** Tipo estudio: Ensayo clínico controlado abierto. Se incluyeron pacientes de 1 mes a 17 años, con infección por SARS-CoV-2, que requirieron hospitalización. Se aleatorizaron en dos grupos previo a la firma del consentimiento informado: grupo vitamina D, que recibieron dosis de 1,000 UI/día en menores de 1 año y 2,000 UI/día de 1 a 17 años, y grupo sin vitamina D (control). Se utilizó una tabla de números aleatorios para la asignación a los grupos. Las variables de desenlace fueron: progresión del requerimiento de oxígeno, desarrollo de complicaciones y muerte. Diariamente se registró la evolución de los pacientes hasta su egreso y final a los 30 días. Análisis estadístico: Análisis descriptivo: frecuencias simples y porcentajes, de acuerdo con el tipo de distribución de las variables promedios y desviación estándar, o mediana y rangos intercuartílicos. Análisis inferencial. se compararon las características basales con chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables cualitativas, y con U-Mann Whitney para las cuantitativas. Se calculó la reducción absoluta del riesgo (RAR) y el número necesario a tratar (NNT). Se consideró significativo un valor de $p \leq 0.05$. **Resultados:** durante el periodo 87 pacientes fueron elegibles, se aleatorizaron 45: 20 al grupo de vitamina D y 25 al grupo sin vitamina D. No hubo diferencia en las características generales al inicio del estudio. Las enfermedades subyacentes más frecuentes fueron hemato-oncológicas. Desenlaces: 2/17 (11.1%) en el grupo de vitamina D vs 9/24 (37.5%) en el grupo sin vitamina D progresaron a una modalidad superior de ventilación ($p= 0.10$), un paciente en el grupo con vitamina D falleció (5.5%), en comparación con 6 (25%) en el grupo sin vitamina D ($p=0.23$). En el análisis final se incluyeron 17 en el grupo de vitamina D y 21 en el grupo sin vitamina D. La RAR fue de 31.1% (IC 95% 8.8-60.2%), NNT 3 (2 a 11), $p= 0.036$ para progresión, y para muerte RAR de 17.93% (IC 95% -3.9% a 42.8%), NNT 6 (2 a -26), $p = 0.132$. En la muestra basal inicial se encontró un nivel sérico de vitamina D con una mediana de 11.7 ng/mL, con rango intercuartílico de 9.4-17.22 ng/mL. Únicamente cuatro pacientes tenían un nivel insuficiente (entre 20-29.99 ng/mL), el resto estaban por debajo de 20 ng/mL. Ninguno de los pacientes que recibieron vitamina D presentó efectos adversos relacionados a la suplementación. **Conclusiones:** en este ensayo con un número limitado de pacientes se encontró que la suplementación con vitamina D disminuyó el riesgo de progresión y el riesgo de muerte. Es necesario incrementar el tamaño de muestra para efectuar una recomendación definitiva. **Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, vitamina D, niños.

Abstract

Introduction: The COVID-19 pandemic was declared by the WHO on 11 March 2020. Although the pediatric population has a lower risk of mortality, the risk is elevated in patients with chronic diseases. The results of some studies suggest that adequate levels of vitamin D decrease the risk of severe SARS-CoV-2 disease.

Objective: 1) To assess the efficacy and safety of vitamin D administration compared to treatment as usual in children with SARS-CoV-2 infection.

Material and Methods: Design: Open controlled clinical trial. We included patients from 1 month to 17 years, with SARS-CoV-2 infection, who required hospitalization. They were randomized into two groups prior to the signing of informed consent: vitamin D group, which received doses of 1,000 IU/day in children under 1 year and 2,000 IU/day from 1 to 17 years, and group without vitamin D (control). A table of random numbers was used for assignment to the groups. The outcome variables were progression of oxygen requirement, development of complications and death. The evolution of the patients until their discharge and end at 30 days was recorded daily. Statistical analysis: Descriptive analysis: simple frequencies and percentages, according to the type of distribution of the variables mean and standard deviation, or median and interquartile ranges. Inferential analysis. baseline characteristics were compared with chi-square or Fisher's exact test for qualitative variables, and with Mann-Whitney U for quantitative variables. Absolute risk reduction (ARR) and number needed to treat (NNT) were calculated. A p-value ≤ 0.05 was considered significant.

Results: during the period 87 patients were eligible, 45 were randomized: 20 to the vitamin D group and 25 to the group without vitamin D. There was no difference in general characteristics at baseline. The most frequent underlying diseases were hemato-oncological. Outcomes: 2/18 (11.1%) in the vitamin D group vs 9/24 (37.5%) in the non-vitamin D group progressed to a superior ventilation modality ($p = 0.10$), one patient in the vitamin D group died (5.5%), compared to 6 (25%) in the non-vitamin D group ($p = 0.23$). The final analysis included 17 in the vitamin D group and 21 in the non-vitamin D group. The RAR was 31.1% (95% CI 8.8-60.2%), NNT 3 (2 to 11), $p = 0.036$ for progression, and for death RAR of 17.93% (95% CI -3.9% to 42.8%), NNT 6 (2 to -26), $p = 0.132$. In the initial baseline sample, a serum vitamin D level was found with a median of 11.7 ng/mL, with an interquartile range of 9.4-17.22 ng/mL. Only four patients had an insufficient level (between 20-29.99 ng/mL), the rest were below 20 ng/mL. None of the patients receiving vitamin D had adverse effects related to supplementation.

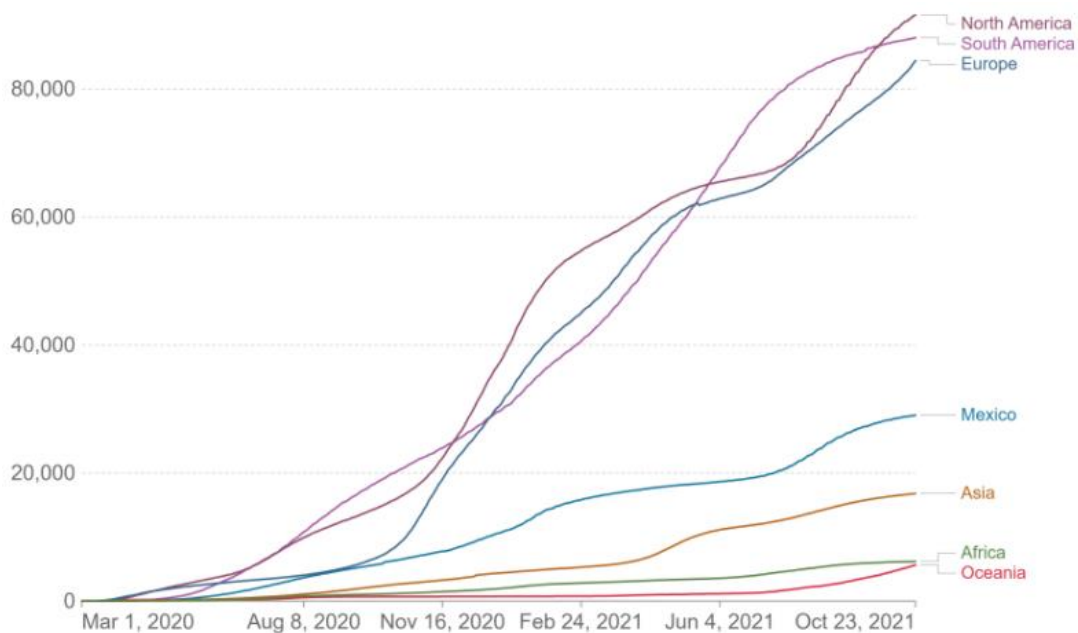
Conclusions: In this trial with a limited number of patients it was found that vitamin D supplementation decreased the risk of disease progression and death. It is necessary to increase the sample size to make a definitive recommendation.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, vitamin D, children.

MARCO TEÓRICO

El brote de la enfermedad emergente por el virus SARS-CoV-2 en China se declaró por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020 como una pandemia. A finales del año 2019, un grupo de pacientes con neumonía con una causa no identificada surgió en Wuhan, provincia de Hubei, China ^[1]. Hasta octubre 24, 2021, hay registrados más de 244 millones de casos y 4.9 millones de muertes. a nivel mundial; en México se reportan a octubre 23, 2021, un total de 23 471 casos confirmados y 2 154 defunciones ^[2,3] (Figura 1). A través del análisis de la secuencia genómica del virus, se encontró un nuevo agente, al que inicialmente se le llamó nuevo coronavirus 2019, ^[4] posteriormente por la homología con el virus SARS-CoV recibió el nombre de SARS-CoV-2. La enfermedad que causa se llamó COVID-19 (por Coronavirus Disease). ^[5]

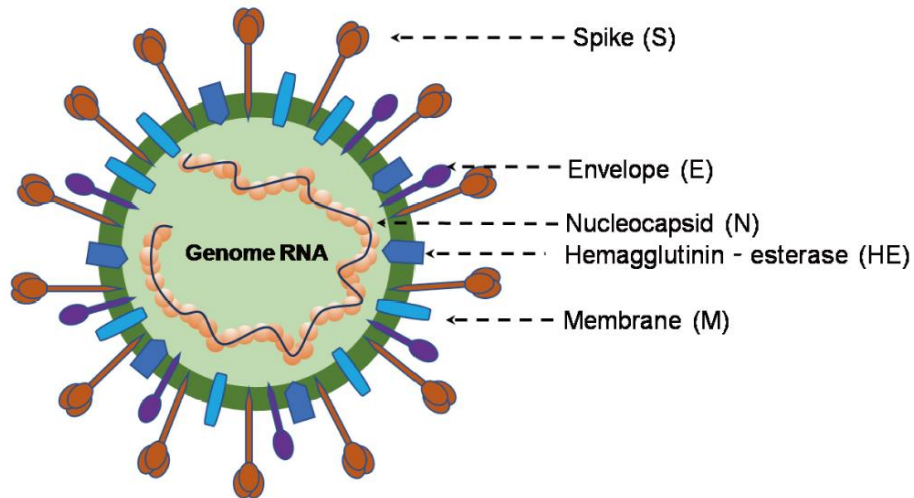
Figura 1. Comparación de los casos confirmados de COVID-19 por regiones a nivel mundial por fecha de reporte



Características del virus y patogenia.

Los coronavirus son virus grandes de ácido ribonucleico (ARN) de cadena sencilla positivos y envueltos que infectan a los humanos, pero también a una amplia gama de animales ^[6]. En función de su morfología como viriones esféricos con un núcleo central y proyecciones de superficie que se asemejan a una corona solar, por lo que se denominaron coronavirus (latín: corona = corona). Existe cuatro subfamilias de coronavirus, los alfa, beta, gamma y delta. Mientras que los coronavirus alfa y beta aparentemente se originan de mamíferos, en particular de murciélagos, los virus gamma y delta se originan de cerdos y aves. El tamaño del genoma varía entre 26 kb y 32 kb. Entre los siete subtipos de coronavirus que pueden infectar a los humanos, los beta-coronavirus pueden causar enfermedades graves y letales, mientras que los alfa-coronavirus causan infecciones asintomáticas o levemente sintomáticas. SARS-CoV-2 pertenece al linaje B de los beta-coronavirus y está estrechamente relacionado con el virus SARS-CoV ^[7]. Los cuatro genes estructurales principales codifican la proteína nucleocápside (N), la proteína espiga (S), una proteína de membrana pequeña (SM) y la glucoproteína de membrana (M) con una glucoproteína de membrana (HE) adicional que se encuentra en el HCoV-OC43 y HKU1 beta coronavirus (Figura 2) ^[8]

Figura 2. Partícula de beta-coronavirus



La enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2) es un receptor funcional secuestrado por el SARS-CoV-2 para la entrada celular, similar al SARS-CoV [9]. ACE2 es una proteína de membrana tipo I expresada en pulmón, corazón, riñón e intestino principalmente asociada con enfermedades cardiovasculares [10]. El ACE2 de longitud completa consta de un dominio de peptidasa N-terminal (PD) y un dominio terminal tipo C de colectrina (CLD) que termina con una hélice transmembrana única y un segmento intracelular de ~ 40 residuos [9]. Además de la escisión de angiotensina (Ang) I para producir Ang-, ACE2 también proporciona un sitio de unión directa para las proteínas S de CoV [10]. La proteína S de CoV existe en una conformación de pre-fusión metaestable que sufre un reordenamiento estructural para fusionar la membrana viral con la membrana de la célula huésped [11]. Este proceso es desencadenado por la subunidad S1 y la unión del receptor de la célula huésped, que desestabiliza el trímero de pre-fusión, lo que resulta en el desprendimiento de la subunidad S1 y la transición de la subunidad S2 a una conformación post-fusión altamente estable [11]. Para activar un receptor de células

huésped, el dominio de unión al receptor de S1 experimenta movimientos conformacionales tipo bisagra que ocultan o exponen transitoriamente los determinantes de la unión al receptor ^[12]. Para descubrir el potencial del SARS-CoV-2 para infectar a los humanos, se analizó el dominio de unión al receptor de su proteína S, que está en contacto con ACE2. La evidencia biofísica y estructural sugiere que la proteína SARS-CoV-2 S probablemente se une al ACE2 humano con una capacidad 10-20 veces mayor que el SARS-CoV ^[12].

La proteína ACE2 se presenta en abundancia en las células epiteliales alveolares pulmonares y los enterocitos del intestino delgado ^[13], lo que puede ayudar a comprender las vías de infección y las manifestaciones de la enfermedad. Según la investigación epidemiológica actual, el período de incubación es de 1 a 14 días, principalmente de 3 a 7 días, siendo contagioso desde el período de latencia ^[14]. Hasta el momento se conoce que la mayoría de los adultos o niños con infección por SARS-CoV-2 presentan síntomas leves, similares a la gripe y que los pacientes en estado crítico desarrollan rápidamente síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia respiratoria, falla orgánica múltiple e incluso la muerte. ^[15]

El método de diagnóstico de certeza para el COVID-19 es la detección de ácido nucleico por PCR en tiempo real, en la muestra de faringe y nasofaringe, u otras muestras del tracto respiratorio ^[16].

Una característica constante que se ha reportado desde el inicio, es que los niños con infección por COVID-19 tienen un comportamiento clínico diferente a los adultos. En estos últimos, al analizar 1,099 casos confirmados se encontró que las manifestaciones clínicas comunes incluyen fiebre (88.7%), tos (67.8%), fatiga

(38.1%), producción de esputo (33.4 %), dificultad para respirar (18,6%), dolor de garganta (13,9%) y dolor de cabeza (13,6%)^[17]. Además, una parte de los pacientes manifestaron síntomas gastrointestinales, con diarrea (3,8%) y vómitos (5,0%)^[15,17]. Los pacientes ancianos y aquellos con enfermedades subyacentes (hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, enfermedad cardiovascular), pueden desarrollar rápidamente SDRA, choque séptico, acidosis metabólica y trastornos de la coagulación, con desenlaces fatales. En los resultados de los exámenes de laboratorio, la mayoría de los pacientes tiene recuento normal o disminuido de glóbulos blancos y linfocitopenia. En los pacientes graves, el número de neutrófilos, dímero D, urea y creatinina en sangre fueron significativamente mayores, y los recuentos de linfocitos continuaron disminuyendo.^[15-19]

Características de COVID-19 en niños

La enfermedad por coronavirus en Pediatría puede presentarse a cualquier edad, incluyendo recién nacidos. La principal fuente de contagio es a través de un contacto domiciliario. En menores de un año, a diferencia de la influenza, el curso clínico no es grave como se describió en uno de los primeros estudios^[20]. Cai y cols. reportaron la primera serie de casos de pacientes hospitalizados en Shanghai, con tan solo 10 niños, todos con un contacto intradomiciliario positivo sintomático.^[21]

En uno de los primeros estudios con mayor número de pacientes, se describe que acudieron a solicitar atención 2,143 pacientes pediátricos (<18 años) en China; se confirmaron 731 casos (34%) con una media de edad de 7 años, aunque predominó el grupo de 11-15 años. La mediana de días desde el inicio de la enfermedad al diagnóstico fue de 2 días (0-42 días). La mayoría de los casos confirmados se

clasificaron como leves (43.1%) y solamente el 5.9% (n=43) fueron casos graves. Un paciente de 14 años falleció. [22]

Una revisión sistemática realizada por Ludvigsson en la que se incluyeron 45 publicados de enero a marzo del 2020 mostró que los niños constituyeron del 1-5% de los casos diagnosticados con COVID-19; se corroboró que, a diferencia de los adultos, cursaban con enfermedad leve. [23]. Un estudio realizado en Italia reportó que solo el 1.2% de 22,512 casos fueron niños. [24]. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en los E.U.A. reportaron en marzo de 2020, que, de 4,226 casos, el 5% fueron niños. Ningún menor de 19 años requirió de ingresar a una unidad de cuidados intensivos y ninguno murió. [25]

Lu y cols. evaluaron a 1,391 pacientes durante un mes confirmándose SARS-CoV-2 en 171 (12.3%). La mediana de edad fue de 6.7 años. Se reportó como síntoma predominante la fiebre en un 41.5%. Otros signos y síntomas descritos fueron tos y faringe hiperémica. Un total de 27 (15.8%) pacientes se reportó asintomático y sin signos radiológicos de neumonía. El hallazgo radiológico más común fue un patrón en vidrio despolido (32.7%). Tres pacientes requirieron manejo en unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica; todos con comorbilidades: hidronefrosis, leucemia en quimioterapia de mantenimiento e invaginación intestinal. Este último fue un paciente de 10 meses de edad que presentó falla multiorgánica y falleció 4 semanas después del ingreso. [26] Otros autores describen a detalle los hallazgos radiológicos, pero el número de pacientes es mucho menor. Tang y cols. en su serie de 26 niños, reportó que 11 (42%) mostraron infiltrados unilaterales, 7 (27%) infiltrados bilaterales y 8 (31%) pacientes no mostraron alteraciones. [27]

En la mayor parte de los casos, la enfermedad en pacientes pediátricos con COVID-19 sigue un curso leve, son los síntomas descritos y predominan en los escolares. No se ha explicado totalmente el comportamiento benigno de la enfermedad. Se ha propuesto que la exposición repetida en la edad pediátrica a infecciones virales contribuye al fortalecimiento del sistema inmune y a una mejor respuesta a SARS-CoV-2, otra propuesta es que la proteína S de SARS-CoV-2 tiene como receptor a la enzima convertidora de angiotensina y, que los niños, al tener una inmadurez de esta enzima pueden ser menos susceptibles a progresión de la enfermedad y presentar cuadros graves ^[28,29].

Respuesta inmune en neumonía por COVID-19

Los pacientes con neumonía grave con COVID-19 exhiben un estado de hiperinflamación que conduce a la instalación de un síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Esta condición de respuesta inflamatoria desmedida se caracteriza por concentraciones elevadas de interleucina (IL)-6 y una respuesta antagónica de otras citocinas, en especial de IL-1. Este fenómeno se describió inicialmente en niños inmunocompetentes con artritis reumatoide juvenil y se ha definido también como síndrome de activación de macrófagos, linfocitosis hemofagocítica secundaria (LHS), enfermedad de Stills o tormenta de citosinas. ^[30]

En el caso particular de pacientes infectados por SARS-CoV-2, y a diferencia de lo observado en casos de LHS, la respuesta inflamatoria excesiva que conduce al desarrollo de SARS tiene su origen en la inmunopatología que ocurre predominantemente a nivel alveolar con poca o escasa repercusión en otros órganos o sistemas. Las alteraciones de laboratorio más graves encontradas en

esta fase de inflamación grave son un notable incremento en valores de proteína C reactiva, ferritina, transaminasas, dímero D, así como alteración en las pruebas de coagulación. El perfil de citocinas en pacientes COVID-19 se caracteriza por incremento importante en las citocinas IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF). Este fenómeno de tormenta de citocinas que ocurre a nivel intraalveolar es lo que conduce al daño vascular debido a microtrombosis y hemorragia que se ha denominado coagulación intravascular pulmonar (CIP). [31]

En la neumonía por SARS-CoV-2 ocurre un fenómeno de inmunosupresión que condiciona un daño pulmonar con progresión a SDRA, y se debe en gran medida a la supresión de la producción de IFN- γ por linfocitos T CD4+, aunado a la linfopenia y compromiso de linfocitos NK que se han descrito previamente en infecciones causadas por virus SARS-CoV. La ausencia de estas primeras líneas de batalla favorece la activación de una segunda ola de respuesta tisular agresiva con producción excesiva de IL-6, IL-1, TNF- α , IL-18, GM-CSF y conformando así la tormenta de citocinas. Finalmente, se ha demostrado que la excreción viral persistente en el tracto respiratorio de pacientes con neumonía por COVID-19 puede condicionar una respuesta exagerada mediada por linfocitos T e IFN- γ con la intención de contener la replicación viral, pero puede a su vez conllevar a un mayor compromiso pulmonar y desarrollo de SDRA. [32]

Tratamiento de pacientes pediátricos con COVID-19

A la fecha hay pocos tratamientos aprobados que hayan demostrado su eficacia y seguridad para el tratamiento de COVID-19. Las recomendaciones incluyen medidas de apoyo, oxígeno suplementario y remdesivir para pacientes adultos. Los

múltiples tratamientos que se evaluaron: cloroquina o hidroxicloroquina, azitromicina, ivermectina, lopinavir/ritonavir, no demostraron beneficio clínico por lo cual actualmente no hay recomendación a favor de su uso.

Aunque se menciona que el remdesivir se podría utilizar en niños (a partir de los 12 años), su uso se pone a consideración de los especialistas y basado en las condiciones del paciente. El uso de inmunomoduladores (a excepción de los casos de pacientes con Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SARS-CoV-2) tampoco está recomendado. [33]

Vitamina D en infecciones respiratorias virales

La vitamina D es fundamental en la regulación de la homeostasis del calcio y el fósforo y, en particular, las vías involucradas en la mineralización ósea y la adquisición de masa ósea. Además de estas acciones esqueléticas clásicas, estudios recientes han demostrado que puede tener algún papel en la patogénesis de varias afecciones, incluidas las enfermedades infecciosas y autoinmunes.^[41] El término "vitamina D" se usa para dos formas diferentes que se encuentran en la naturaleza: vitamina D3 (colecalfiferol) de origen animal y vitamina D2 (ergocalciferol) de plantas. Los humanos sintetizan la vitamina D3 en su piel en respuesta a la exposición a la luz solar y la vitamina D2 y D3 pueden suministrarse de fuentes dietéticas, aunque solo unos pocos alimentos contienen cantidades significativas (leche de vaca, mantequilla, yogurt). Por lo tanto, con la exclusión de los alimentos fortificados artificialmente, la contribución de las ingestas dietéticas

puede considerarse insignificante. ^[34,35] La previtamina D3 es producida en la piel después de la irradiación ultravioleta B (a longitudes de onda entre 290 y 315 nm) del 7- deshidrocolesterol presente en todas las capas de la piel humana, principalmente en la epidermis. La previtamina D3 es una molécula inestable, posteriormente transformada en vitamina D3 por un proceso de termoconversión. Una vez que la previtamina D3 se sintetiza en la piel, también puede sufrir una fotoconversión a lumisterol y taquiesterol, fotoproductos solares inactivos en el metabolismo del calcio que se producen en momentos de exposición prolongada a la radiación solar UV-B, para prevenir la intoxicación por vitamina D inducida por el sol. La vitamina D2 y D3 son transportadas por la proteína de unión de la vitamina D al hígado, donde son 25-hidroxiladas por la vitamina D-25-hidroxilasa (CYP2R1) para producir 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D], la principal vitamina circulante D metabolito que se utiliza para evaluar el estado individual de vitamina D. Luego, 25 (OH) D llega al riñón, donde se somete a una hidroxilación adicional por 25 (OH) D-1 α -hidroxilasa (CYP27B1) en 1,25-dihidroxivitamina D [1,25 (OH) 2D o calcitriol], la forma hormonal bioactiva de la vitamina D. ^[36] El calcitriol es capaz de regular el equilibrio de calcio y fósforo en varias vías, estimulando primero la absorción de calcio y fósforo por los enterocitos. Cuando la ingesta de calcio en la dieta es inadecuada, el calcitriol interactúa con el receptor de vitamina D (VDR) expresado en los osteoblastos, lo que lleva a los precursores de osteoclastos a la maduración y promueve la absorción de calcio y fósforo por el tejido óseo. El calcitriol actúa sinérgicamente con la parathormona (PTH) que actúa en los huesos estimulando la absorción de calcio por los osteoclastos, y en el riñón donde promueve la

recaptación de calcio en los túbulos, la excreción de fósforo y la conversión de vitamina D en su forma de hormona activa. ^[37]

La mayor parte de la vitamina D que sintetizamos (90%) comienza con la exposición de la piel a la radiación ultravioleta B del sol. La producción cutánea de vitamina D₃ está influenciada por varios factores, como la pigmentación de la piel, la latitud, la altitud, la estacionalidad, el tiempo diario de exposición al sol, la contaminación atmosférica, el porcentaje de área de piel expuesta, el tipo de ropa y el uso de protector solar. Los niños requieren menos exposición a la luz solar que los adultos para producir cantidades suficientes de vitamina D, tanto por su mayor proporción de superficie corporal a volumen y por su mayor capacidad para producir vitamina D. ^[38] Los niveles séricos de 25 (OH) D se considera el marcador más preciso para el estado de vitamina D en el cuerpo. Mientras que la Endocrine Society defiende que los niveles por debajo de 20 ng / mL (50 nmol / L) deberían definir la deficiencia, los niveles que van de 20 a 29.9 ng / mL (52–72 nmol / L) deberían definir la insuficiencia y los niveles por encima de 30 ng / mL (75 nmol / L) debería definir la suficiencia, el Instituto de Medicina (OIM) considera que niveles de > 20 ng / ml son suficientes para la mayoría de la población en general. ^[39] Esta última clasificación se basa en gran medida en los efectos de la vitamina D sobre la homeostasis ósea y mineral. El nivel sérico óptimo de 25 (OH) D con respecto a otros aspectos de la salud humana todavía está en debate. Para las enfermedades inmunomediadas, los expertos sugieren que se pueden necesitar niveles séricos de 25 (OH) D aún más altos, por encima de 40–60 ng/ml (100–150 nmol/L), para producir efectos positivos.

[40]

De acuerdo con las recomendaciones internacionales, la suplementación de vitamina D en población pediátrica depende de la edad. La dosis para niños entre de 0 a 12 meses de edad sin factores de riesgo de deficiencia de vitamina D deben recibir 400 UI/día, mientras que cuando hay factores de riesgo se pueden administrar hasta 1000 UI/día de vitamina D. En los niños de 1 a 18 años, se recomienda un aporte de vitamina D que va de 400 UI/día hasta 1000 UI/día.^[39]

En la última década, que se ha demostrado la utilidad de la vitamina D en múltiples áreas clínicas, también ha aumentado su consumo y, por lo tanto, la frecuencia de intoxicación. En este aspecto se realizó un estudio en 25,397 sujetos expuestos a la suplementación por la vitamina D, en donde la mayoría eran menores de 6 años (59.4% n=15,093). No se reportaron muertes como efecto adverso, de los resultados médicos graves (resultado mayor o moderado) fueron poco frecuentes, con un rango de 2 pacientes / año a 22 pacientes / año y 0.42% de pacientes / año a 3.83% de pacientes / año, respectivamente. Hubo un total de 156 resultados moderados y cinco resultados graves. Hubo un riesgo significativamente de un resultado grave con la ingestión crónica versus la ingestión aguda ($p < 0.01$, OR 3.57, 2.61–4.89). Los efectos adversos reportados fueron la náusea (n=383, 1.5%), vómito (n=179, 0.7%), dolor abdominal (n=176, 0.7%), diarrea (n=165, 0.7%), cefalea (n=138, 0.5%), somnolencia (n=101, 0.4%), mareo (n=90, 0.4%), estreñimiento (n=62, 0.2%), debilidad muscular (n=60, 0.2%), anorexia (n=46, 0.2%) y rash (n=39, 0.2%).^[41]

En estudios prospectivos de niños sanos de 3 a 15 años, se comparó entre niños con una concentración de 25 (OH) D de 20ng/ml (75 nmol/L), y aquellos con 25 (OH)

D <20ng/ml (75 nmol/L), y demostraron una mayor incidencia de infecciones gastrointestinales y del oído (HR 2.05; IC 95%: 1.19-3.53). Mientras que quienes tenían 25 (OH) D <20 ng/mL (50 nmol/L) tuvieron el mayor riesgo de desarrollar infección viral de vías aéreas (HR, 1.67; IC 95%, 1.16–2.40, p = 0,006).^[42,43]

Un ECA no se demostró reducción de las infecciones del tracto respiratorio superior con una dosis mensual de 100,000 UI de vitamina D3 en 322 adultos sanos.^[44] La principal limitación de este ensayo fue la población de estudio tenían prácticamente niveles séricos suficientes de vitamina D al inicio del estudio (media 25 (OH) D de 29 ng/ml). En contraste, un ECA que usó leche fortificada en 247 niños en Mongolia con deficiencia de vitamina D (nivel basal 25 [OH] D de 7 ng/mL) condujo a una reducción significativa de las infecciones agudas del tracto respiratorio, durante el período de estudio de 3 meses.^[45]

Además de actuar directamente contra los microorganismos, tanto los monocitos, las células presentadoras de antígenos innatas (APC) y las células dendríticas (DC) son objetivos importantes para los efectos inmunomoduladores de la vitamina D. APC es responsable del inicio de la respuesta inmune adaptativa, ya que presentan antígenos para las células T y B y son capaces de modularlos mediante señales inmunogénicas como las citocinas y la expresión de moléculas coestimuladoras.^[46,47] Diferentes estudios han demostrado que el calcitriol y sus análogos pueden alterar la función y la morfología de DC para inducir un estado inmaduro más tolerogénico^[48,49]. También se ha descrito que el calcitriol inhibe las citocinas de las células T, como la IL-2 y la IL-17, y produce receptores similares en los monocitos.^[50]

La vitamina D aumenta la síntesis del péptido antimicrobiano catelicidina en el epitelio respiratorio, ^[51] que se ha demostrado que reduce la gravedad de la enfermedad y la replicación del virus de la gripe in vitro. ^[52] Aunque varios ECAs han intentado evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D en la prevención de infecciones del tracto respiratorio en adultos y niños, ^[53-56] las conclusiones se han visto obstaculizadas por tamaños de muestra pequeños, duración de ensayo corta y falta de resultados confirmados por laboratorio. Del mismo modo, una revisión sistemática de 7 ensayos clínicos no encontró asociación entre la vitamina D y las infecciones respiratorias agudas de la infancia, sin embargo, los estudios tuvieron limitaciones, como heterogeneidad del tipo de pacientes y los desenlaces evaluados. ^[57]

Con respecto a la dosis de vitamina D que se ha utilizado para las infecciones virales de vías respiratorias, hasta el momento no hay suficiente evidencia científica para identificar una dosis exacta y los estudios que han administrado Vitamina D van desde 400UI hasta 4000UI al día, considerando una dosis intermedia de 2000UI al día, que es mayor a lo recomendado como suplementación. ^[58]

Hay casos de COVID-19 en niños desde el principio de la epidemia, aunque los que requieren ingreso son muchos menos que los adultos; sin embargo, se documentó en Madrid, capital de España, del 2 al 16 de marzo del 2020 (dos primeras semanas de la epidemia en Madrid) de los 4.695 casos confirmados de COVID-19 en la Comunidad de Madrid el 0.8 % (41 casos) eran menores de edad. De los 41 niños con COVID-19 confirmada, 25 (60%) tuvieron que ser hospitalizados; cuatro de esos 41 (9.7 %) fueron ingresados en unidades pediátricas de cuidados intensivos, y cuatro (9.7 %) necesitaron soporte respiratorio. ^[59] Si bien es poco el porcentaje de

pacientes pediátricos con esta enfermedad, más de la mitad requiere hospitalización.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se presenta una pandemia de COVID-19. Se necesitan medidas de salud pública que puedan reducir el riesgo de infección y muerte. Si bien, la población pediátrica tiene menor riesgo de mortalidad, el porcentaje se eleva cuando en pacientes con enfermedades crónicas. El Hospital de Pediatría CMN siglo XXI, atiende a un grupo importante de pacientes con enfermedades crónicas, los cuales tienen mayor riesgo de presentar complicaciones graves por infección de COVID-19.

Se ha demostrado que la vitamina D disminuye el riesgo de infecciones del tracto respiratorio, a través de varios mecanismos. Esos mecanismos incluyen inducir catelicidinas y defensinas que pueden reducir las tasas de replicación viral y reducir las concentraciones de citocinas proinflamatorias que producen la inflamación que daña el revestimiento de los pulmones, lo que lleva a la neumonía, así como el aumento de las concentraciones de citocinas antiinflamatorias.

Algunos estudios han demostrado que la vitamina D reduce el riesgo de infecciones respiratorias altas, también se ha asociado a un mejor pronóstico, sobre todo en enfermedades crónica. Para reducir el riesgo de infección, se recomienda elevar las concentraciones de 25 (OH) D por encima de 40–60 ng/ml (100–150 nmol/L). Para el tratamiento de personas que se infectan con COVID-19, pueden ser útiles dosis más altas de vitamina D3. De esta forma, es posible que al otorgar vitamina D a pacientes pediátricos con COVID-19 se pueda mejorar su pronóstico.

De aquí surge la siguiente pregunta:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la administración de vitamina D (dosis de 1000 UI/día en menores de 1 año y 2000 UI/día de 1 a 17 años) en comparación con el tratamiento habitual a niños con infección por COVID-19 y que requieren hospitalización?

JUSTIFICACIÓN

Debido que hasta el momento no existe ningún tratamiento efectivo que ataque la infección por COVID-19, el demostrar que la deficiencia de Vitamina D aumenta el riesgo de presentar una evolución tórpida en los pacientes pediátricos con infección por COVID-19 apoyaría a dar suplementación con Vitamina D para disminuir el riesgo de complicaciones graves por esta infección viral. Si bien, la mortalidad en población pediátrica es baja, los pacientes atendidos en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, tienen enfermedades crónicas, lo cual los hacen vulnerables a complicaciones graves.

Por lo anterior, consideramos importante determinar si existe beneficio de la administración de vitamina D a niños con infección por COVID-19 mediante un ECA.

OBJETIVO GENERAL

1. Evaluar la eficacia y seguridad de la administración de vitamina D (*Dosis de 1000UI/día en menores de 1 año y 2000UI/día de 1 a 17 años*) en comparación con el tratamiento habitual a niños con infección por COVID-19 y que requieran hospitalización.

Objetivos específicos

1. Comparar la evolución clínica: requerimiento de oxígeno suplementario, asistencia la ventilación, y desarrollo de complicaciones (SDRA, sepsis grave) y letalidad de los niños con infección por COVID-19 que requieran hospitalización, entre quienes reciben y no reciben vitamina D.
2. Comparar los efectos adversos (náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea) de la administración de vitamina D en comparación con el tratamiento habitual a niños

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

1. En comparación con el tratamiento habitual, los niños con infección por COVID-19 que requieran hospitalización, la administración de vitamina D reducirá la frecuencia de aumento de oxígeno suplementario, necesidad de ventilación mecánica asistida, presencia de complicaciones (sepsis grave y SDRA) y muerte.
2. En niños con infección por COVID-19 que requieran hospitalización, y que reciben vitamina D la frecuencia de eventos adversos (náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea) es similar a quienes reciben el tratamiento habitual.

MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar donde se realizó el estudio

UMAE Hospital de Pediatría, CMN siglo XXI.

Diseño estudio del estudio:

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, abierto

Población de estudio:

Población pediátrica que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso de COVID-19 que requiera hospitalización en el Hospital de Pediatría, CMN siglo XXI.

CASO SOSPECHOSO

Pacientes que en los últimos 7 días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea*.

Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- Dificultad para respirar (dato de alarma)
- Dolor en las articulaciones
- Dolor muscular
- Dolor de garganta
- Escurrimiento nasal
- Conjuntivitis (enrojecimiento, picazón y ojos llorosos)
- Dolor en el pecho

*la irritabilidad (sustituye a la cefalea en niños pequeños).

Criterios de inclusión

1. Edad de 1 mes a 17 años
2. Que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso de COVID-19 y requiera hospitalización
3. Que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión

1. Haber recibido suplementación con vitamina D en los últimos 7 días.
2. Con incapacidad para la alimentación por vía enteral.

Criterios de eliminación

1. Que se descarte infección por COVID-19 con los resultados de la prueba (PCR en tiempo real).
2. Pacientes que no continúen apropiadamente la administración de vitamina D.
3. Eventos adversos relacionado con la administración de vitamina D.

BRAZOS DE TRATAMIENTO.

Grupo A: Vitamina D

- Vitamina D a dosis de 1,000 UI/día en menores de 1 año y 2,000 UI/día de 1 a 17 años durante la estancia hospitalaria

Grupo B: Control

- Sin administración de vitamina D.

Método de aleatorización y asignación del tratamiento.

La asignación a los grupos de tratamiento se realizó mediante una tabla de números aleatorios, utilizando un software para ensayos clínicos de grupos paralelos (Random Allocation Software) creado en Microsoft Visual Basic 6 para Windows (<http://www.msaghaei.com/Software/dnld/RA.zip>)

Uno de los investigadores (quien no fue parte del grupo médico tratante) resguardó la secuencia de asignación. Cada vez que se incluyó un nuevo paciente, se encargó de entregar los sobres a los médicos tratantes para asignar la maniobra que le correspondía.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra considerando que los pacientes pediátricos con infección por COVID-19 que no reciban dosis de vitamina D tendrán mayor riesgo de (RR=1.67) ^[49] de desarrollar evolución grave de la enfermedad o muerte en comparación a pacientes pediátricos que sí se administre. Se obtuvo un total de 59 pacientes por grupo. Por las posibles pérdidas se incrementó un 20%, para un total de 70 pacientes por grupo.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable independiente:

Intervención

Definición Operacional: el grupo experimental recibió el tratamiento habitual más la administración de vitamina D (1000 UI en pacientes menores de 1 año y 2000 UI de 1 a 17 años), por vía oral, administrado desde el ingreso a hospitalización hasta el alta hospitalaria. El grupo control recibió el tratamiento habitual.

Escala de medición: cualitativa dicotómica

Unidad de medición: Grupos experimental/ grupo control

Variables dependientes:

Progresión del requerimiento de oxígeno

Definición operacional: Paciente que cambie de requerimiento de oxígeno a uno superior, por ejemplo, de aire ambiente a puntas nasales, de ventilación no invasiva a ventilación invasiva.

Escala de medición: Cualitativa dicotómica

Unidad de medición: Ausente/presente

Desarrollo de complicaciones

Definición operacional: paciente que durante su hospitalización por COVID-19 desarrolle sepsis grave o SDRA.

Escala de medición: Cualitativa dicotómica

Unidad de medición: ausente/presente

Muerte

Definición operacional: Paciente con sospecha de COVID-19, que, durante la hospitalización, presente defunción secundario a complicaciones por la infección viral.

Escala de medición: Cualitativa dicotómica

Unidad de medición: Ausente/presente

Eventos adversos

Definición operacional: La presencia de náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, mareo, estreñimiento, debilidad muscular y exantema, que serán supervisados diariamente por los cuidadores y el personal médico durante el seguimiento.

Escala de medición: cualitativa

Unidad de medición: ausente/presente

Variable de confusión:

Enfermedad crónica

Definición operacional: enfermedad de más de 3 meses de evolución

Escala de medición: cualitativa

Unidad de medición: ausente/presente

Deficiencia de vitamina D

Definición Operacional: Niveles séricos de Vitamina D tomado al ingreso del paciente a hospitalización (a través de venopunción medido por análisis cromatográfico se realizará en un cromatógrafo de líquidos (UPLC) Acquity H de Waters acoplado a un detector de masas Xevo TQD con una sonda de electro spray a presión atmosférica (APCI) para la determinación cuantitativa de 25-hidroxi-Vitamina D en suero y plasma humanos).

Niveles bajos de vitamina D (25[OH]D) se considera cuando son <30 ng/mL.

Escala de medición: cualitativa dicotómica

Unidad de medición: si/no

Variables descriptoras:

SZ DEL IMC

Definición operacional: Se registrará al momento del ingreso al estudio como el resultado de dividir el peso en kilos entre la estatura al cuadrado del paciente y este valor se comparará con las tablas de la CDC para el sexo y edad del paciente, asignándole el sz correspondiente.

Escala de medición: cuantitativa continua

Unidad de medición: puntaje de sz

Edad

Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de inicio del seguimiento referida por el tutor de la paciente

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Años y meses

Sexo

Definición operacional: Variable biológica que divide a los seres humanos en mujer y hombre

Escala de medición: cualitativa dicotómica

Unidad de medición: femenino/masculino

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Valoración previa al procedimiento:

1. Se identificaron a los pacientes pediátricos con sospecha de COVID-19 que asistieron a la UMAE Hospital de Pediatría, CMN siglo XXI y requieren hospitalización.
2. Para los pacientes que cumplieron con los criterios de selección para este estudio, los investigadores explicaron a los padres el objetivo y procedimiento del proyecto, se les invitó a participar y se les proporcionó el consentimiento informado y asentimiento para que los firmaran en caso de que aceptaran participar.
3. Se tomaron los datos de la somatometría completa del expediente clínico, que incluye medición de estatura, peso, de acuerdo con los métodos establecidos para realizarlo, así como fecha de nacimiento, sexo y antecedentes patológicos.
4. En caso de presentar alguna enfermedad crónica, se registró cual es, que medicamentos toma y si está en control adecuado de esta enfermedad crónica.
5. Al momento que ingresó el paciente a hospitalización, de la punción sanguínea que se realiza para determinación de biometría hemática y otros estudios, se reservó un tubo extra con 3 mililitros de sangre para realizar la determinación de la vitamina D.
6. Ya incluido al paciente en el estudio se procedió a la asignación de la maniobra.

Procedimiento de asignación:

1. Se generó una secuencia de números aleatorios por computadora, por una persona ajena a la investigación.
2. Mediante números aleatorios generados previamente por computadora, se decidió la pertenencia de grupo y la maniobra que se les asignó.
3. Estos números y las maniobras se metieron en sobres cerrados opacos. El asignador de la maniobra se encargó de informar a los médicos tratantes.
4. Aleatorización en bloques balanceados de 4 participantes: Se ensambló una serie de bloques, formados por un número determinado de celdas, en las cuales se incluyeron los dos tipos de tratamiento.
5. Todo el procedimiento de aleatorización y secuencia de asignación fue realizado por una persona ajena a la investigación.

Vigilancia de los pacientes

1. El grupo de investigación verificó diariamente la administración de vitamina D.
2. Cada paciente se evaluó diariamente, independientemente del grupo al que pertenecen para verificar la presencia de náuseas, vómito, dolor o distensión abdominal y sobre el consumo de las tabletas (apego al tratamiento).
3. Durante la hospitalización se dio seguimiento para confirmar si el paciente padecía de COVID-19 de acuerdo con los resultados de la prueba confirmatoria.
4. En caso de ser caso confirmado, se le daba seguimiento de las condiciones clínicas del paciente hasta su alta del hospital.

5. Se registró si el paciente presenta deterioro de la función respiratoria, incremento en la necesidad de oxígeno, de asistencia mecánica a la ventilación, si desarrolla datos de SDRA y/o sepsis grave, y si falleció durante la hospitalización.
6. Se registró el tiempo de hospitalización en días hasta el alta hospitalaria y una visita final a los 30 días o a su egreso si ocurrió después.

Evaluación de los efectos adversos por administración de la vitamina D

Con respecto a los eventos adversos reportados con el uso de Vitamina D, Spiller HA et al, realizaron un estudio en 25,397 sujetos expuestos a la suplementación por la vitamina D. No se reportaron muertes como efecto adverso, de los resultados médicos graves (resultado mayor o moderado) fueron poco frecuentes, con un rango de 2 pacientes / año a 22 pacientes / año y 0.42% de pacientes / año a 3.83% de pacientes / año, respectivamente. Hubo un total de 156 eventos moderados y cinco graves. Los efectos adversos reportados fueron la náusea (n=383, 1.5%), vómito (n=179, 0.7%), dolor abdominal (n=176, 0.7%), diarrea (n=165, 0.7%), cefalea (n=138, 0.5%), somnolencia (n=101, 0.4%), mareo (n=90, 0.4%), estreñimiento (n=62, 0.2%), debilidad muscular (n=60, 0.2%), anorexia (n=46, 0.2%) y rash (n=39, 0.2%). [41]

En este estudio las valoraciones de seguridad fueron medidas utilizando los siguientes indicadores: (1) Posibles síntomas de intoxicación, que incluyen náuseas, anorexia, vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, mareo, estreñimiento, debilidad muscular y exantema, que fueron supervisados diariamente por y el personal médico durante las sesiones de seguimiento. En caso de presentar

cualquiera de los síntomas y que se atribuya a la administración de vitamina D se suspendió inmediatamente.

Análisis estadístico.

Análisis descriptivo: Para las variables con escala de medición cuantitativa se aplicó la prueba de Shapiro Wilk para identificar el tipo de distribución; en caso de distribución paramétrica se presentó los datos con promedios y desviación estándar, en caso de presentar distribución no paramétrica se utilizó mediana, y valores mínimo y máximo. En el caso de las variables cualitativas, se expresaron con porcentajes y frecuencias simples. Análisis inferencial. Se realizó análisis de intención a tratar, respetando la ubicación inicial del grupo asignado aleatoriamente. Se compararon las características basales entre los dos grupos con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas; mientras que t-Student o U-Mann Whitney las variables cuantitativas, de acuerdo con el tipo de distribución. En todos los casos se utilizó un nivel de confianza de ≤ 0.05 . Se calculó la reducción absoluta del riesgo (RAR) y el número necesario a tratar (NNT).

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos. Se consideró como de riesgo mayor al mínimo. Se solicitó la firma del consentimiento informado por ambos padres y el asentimiento por parte del menor (mayores de 8 años).

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad:

Es posible que no haya beneficio para los participantes; sin embargo, el grupo de tratamiento con vitamina D, la dosis a administrar ha demostrado ser segura. Por otro lado, los beneficios para la sociedad que brindará esta investigación será identificar la efectividad de la administración de vitamina D en pacientes con infección por COVID-19 sobre la evolución clínica de los pacientes. Para conservar la privacidad y confidencialidad de las pacientes, la información se manejó en una base de datos, la cual está codificada para evitar que sean identificados y sólo los investigadores principales tendrán acceso a esta información. De igual forma, en caso de que los resultados del estudio sean publicados, los nombres de los participantes no serán divulgados.

El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación por parte del Comité Local de Investigación y Ética en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI. Se registró con el número R-2020-3603-020

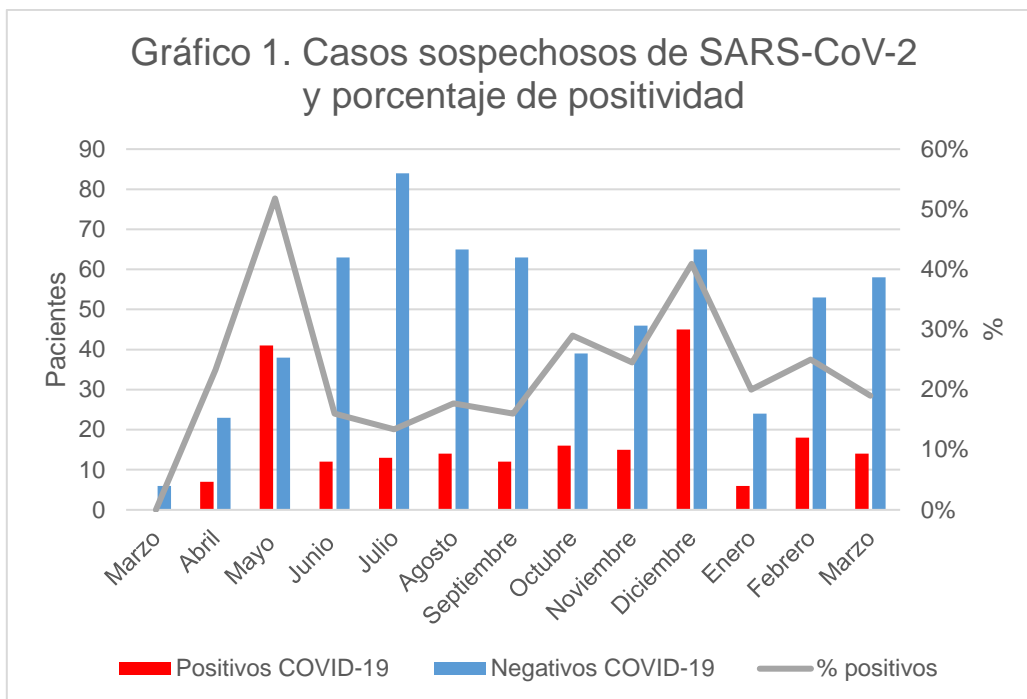
RESULTADOS

Del 24 de marzo 2020 al 31 de marzo de 2021, se evaluaron 697 pacientes que cumplieron con definición operacional de caso sospechoso de enfermedad respiratoria viral (ERV) atendidos en el Hospital de Pediatría, al 100% se les tomó muestra de exudado nasofaríngeo/orofaríngeo para realizar prueba de PCR-TR. De ellos, la distribución por sexo demostró un predominio del sexo masculino con 383 pacientes (55.2%). La edad de los pacientes fue de un mes a 17 años 1 mes, con una mediana de edad de 8 años. La distribución por grupos de edad se muestra en el cuadro 1.

Cuadro 1. Distribución de pacientes evaluados por grupo de edad

Grupo de edad	Casos positivos n = 260 (%)	Casos negativos n =437(%)	Total n= 697 (%)
< 1 año	13 (5)	22 (0.9)	35 (5)
1 – 5 años	69(26.5)	170 (39)	239 (34.2)
6 – 12 años	68 (26)	144 (33)	212 (30.4)
> 12 años	109 (41.9)	117 (27)	226 (32.4)

La mayoría eran habitantes de la Ciudad de México con 501 pacientes (72.1%), seguido de Estado de México 63 (9%), Morelos 24 (3.5%), Chiapas 19 (2.7%) y Guerrero 19 (2.7%). En el gráfico 1 se observa la mayor cantidad de casos positivos durante los meses de mayo y diciembre.



Casos positivos a COVID 19

Se tuvo un total de 260 pacientes positivos, 173 ambulatorios (66.6%) y 87 hospitalizados (33.4%). La edad fue de 2 meses a 17 años 1 meses, con una mediana de edad de 10 años.

De los 87 pacientes que se hospitalizaron, 64.4% era de sexo masculino y el 81% tenía alguna comorbilidad. 42 eran de la Ciudad de México (48.2%), 7 de Morelos, 4 del Estado de México, y los otros de diferentes estados de la República: Querétaro, Hidalgo Guerrero, Jalisco, Oaxaca, Puebla y Chiapas. Dieciocho (20%) refirieron contacto con un familiar positivo a SARS-CoV-2. Las principales comorbilidades fueron leucemia/linfoma/enfermedades hematológicas en 27 (31.6%), 14 con sobrepeso (16%), 8 con obesidad (9%, -con 4 obesidad mórbida-), tumores sólidos en 9 (10%), 7 con enfermedad pulmonar crónica, 4 con cardiopatía congénita, y el resto enfermedad renal terminal, enfermedad neurológica, y trastornos endocrinológicos. Varios pacientes tenían más de una condición de comorbilidad. La mediana de hospitalización fue de 11 días (RIQ 4.7 a 15.2 días). En el cuadro 2 se observa que los síntomas más frecuentes fueron fiebre, cefalea/irritabilidad, tos y odinofagia. En los pacientes hospitalizados fue más

frecuente la disnea, cianosis y escalofrío. En pacientes ambulatorios se registró con mayor frecuencia odinofagia y rinorrea.

Cuadro 2. Datos clínicos al momento de la primera atención.

Dato clínico o condición registrada	Atención Hospitalaria n = 87 (%)	Atención Ambulatoria n = 173 (%)	Total n = 260 (%)
Sexo Masculino	56 (64.4)	94 (54.5)	150 (57.6)
Inicio súbito	37 (43.3)	68 (39.7)	105 (40.3)
Fiebre	81 (93.3)	121 (70.2)	202 (77.6)
Cefalea / irritabilidad *	46 (53.3)	101 (58.7)	147 (56.5)
Tos	40 (46.7)	100 (57.9)	140 (53.8)
Odinofagia	22 (25)	83 (47.9)	105 (40.3)
Rinorrea	14 (16.7)	78 (45.5)	92 (35.3)
Ataque al estado general	43 (49.4)	40 (23.1)	83 (32)
Disnea	36 (41.7)	43 (24.8)	79 (30.4)
Mialgias	22 (25)	51 (29.8)	73 (28.0)
Artralgias	16 (18.3)	40 (23.1)	56 (21.5)
Dolor abdominal	22 (25)	34 (19.8)	56 (21.5)
Dolor torácico	17 (20)	30 (17.4)	47 (18.0)
Escalofrío	26 (30)	21 (12.4)	47 (18.0)
Diarrea	22 (25)	24 (14)	46 (17.7)
Vómito	17(20)	24 (14)	41 (15.7)
Conjuntivitis	11 (13.3)	21 (12.4)	32 (12.3)
Polipnea	19 (21.7)	11 (6.6)	30 (11.5)
Anosmia	3 (3.4)	16 (9.1)	19 (7.3)
Disgeusia	1 (1.1)	13 (7.4)	14 (5.3)
Cianosis	10 (11.7)	3 (1.7)	13 (5)
Comorbilidad	71 (81.6)	37 (21.4)	108 (41.5)

* En menores de 2 años se consideró como criterio irritabilidad y en mayores de dos años cefalea

A 70 pacientes (80%) se les administró oxígeno suplementario, de ellos 19 ameritaron asistencia mecánica a la ventilación. Así 51 (58%) se clasificaron con enfermedad moderada, todos recibieron tratamiento con corticoesteroides, 19 (21.8%) con enfermedad grave y 17 (19.5%) con enfermedad leve. Quince pacientes recibieron a su ingreso antibióticos (cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima o cefepime) por considerar que cursaban con una neumonía bacteriana agregada, 16 pacientes recibieron piperacilina/tazobactam ya que se presentaron como un evento de fiebre y neutropenia, a nueve pacientes se les administró oseltamivir (a

siete de ellos en forma concomitante con antibacterianos). Tres pacientes recibieron una cefalosporina de tercera generación más metronidazol ya que la presentación inicial fue como apendicitis aguda. Seis pacientes tuvieron infección asociada a los cuidados de la salud (neumonía asociada a ventilación, colonización de catéter venoso central, infección de sitio quirúrgico). De manera global un 47.1% de los pacientes recibió antimicrobianos durante su estancia hospitalaria. Cinco pacientes (8.3%) tuvieron elevación de enzimas pancreáticas por arriba de tres veces sus valores normales, uno de ellos se reportó en tomografía de abdomen con pancreatitis Balthazar B, el resto con datos no concluyentes. Dos lactantes (3.3%) de seis y doce meses cursaron con cuadro clínico de encefalitis, uno de ellos con desenlace fatal. Un paciente (1.6%) presentó evento de trombosis, se realizó angiogramía con reporte de trombosis arterial poplíteas y tercio proximal de las arterias tibiales anteriores y posteriores, tromboflebitis de la vena poplíteas izquierda, no tenía síntomas respiratorios, recibió tratamiento con heparina sin mejoría por lo que se realizó amputación supracondílea femoral izquierda, como factor de riesgo agregado el paciente tenía síndrome metabólico.

Estudios de laboratorio y gabinete.

En los exámenes al ingreso se encontró en la biometría hemática una mediana para la cifra de hemoglobina de 11.4 g/dL (RIQ 9.8 g/dL- 113.8 g/dL); leucocitos/mm³ mediana de 6,780 (RIQ 3,350-11,245); neutrófilos absolutos/mm³ mediana de 3890 (RIQ 1310- 6350); linfocitos/mm³ mediana de 1150 (RIQ 705-2265) y plaquetas/mm³ mediana de 206,500 (RIQ 94,000-274,000).

A todos los pacientes se les tomó proteína C reactiva al ingreso o en las primeras 24 h. La mediana fue de 28.37 mg/L (RIQ 7.88-126.3), 39 pacientes tuvieron un valor ≥ 40 mg/L. Solo 20 pacientes tuvieron reporte de procalcitonina al ingreso o en las primeras 24 horas, la mediana fue de 0.2 ng/mL, (RIQ 0.17-máximo 8.7 ng/mL), en 5 pacientes el valor fue > 0.5 ng/mL.

Cincuenta y nueve pacientes tenían reporte de dímero D al ingreso, la mediana fue de 552 mcg/mL (RIQ 277-1366); y la ferritina solo se reportó en 9 pacientes, la mediana fue de 272 ng/mL (valor mínimo 80.9-máximo 16,343 ng/mL). (cuadro 3)

Cuadro 3. Valores de laboratorio en los exámenes de ingreso en 87 pacientes hospitalizados.

	Leucocitos /mm ³	Hb g/dL	PLT /mm ³	Neu /mm ³	Lin /mm ³	FER ng/mL (9)	PTC ng/ml (40)	PCR mg/L	DD mcg/mL (59)	SAO ²
Mediana	6780	11.4	206,000	3890	1150	272	0.2	28.37	552	93
Percentil 25	3350	9.8	94,000	1310	705	340	0.17	7.88	277	79
Percentil 75	11,245	13.8	274,000	6350	2265	1709	8.69	126.3	1366	97

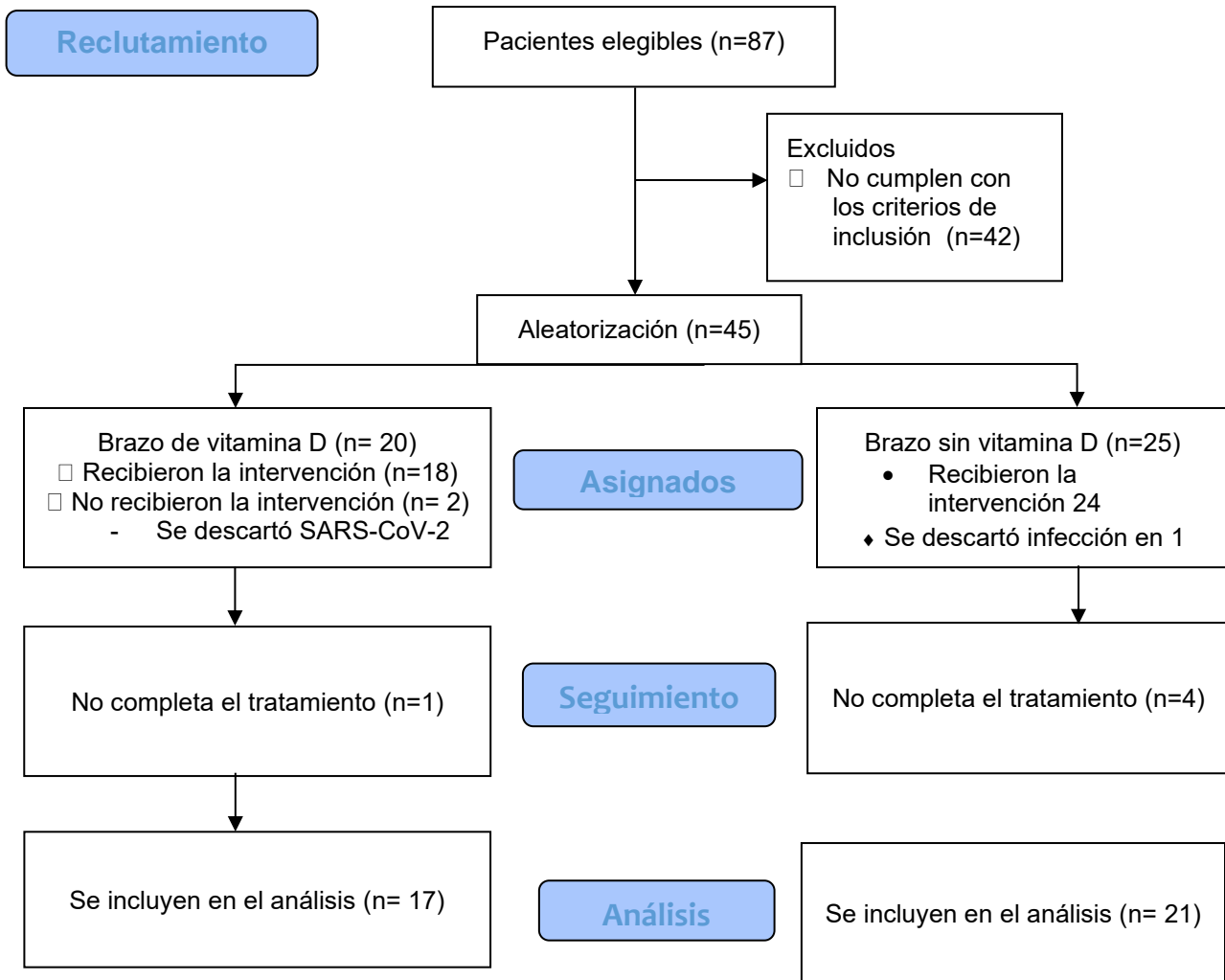
Abreviaturas: Leu: leucocitos, Hb: hemoglobina, Plt: plaquetas, Neu: neutrófilos, Linf: linfocitos, Fer: ferritina, PTC: procalcitonina. PCR: proteína C reactiva, DD: Dímero D

A todos los pacientes se les realizó radiografía de tórax, en 13 se reportó como normal. Las alteraciones que se reportaron asociadas a infección por SARS-CoV-2 fueron: en 22 infiltrado intersticial bilateral, en 20 infiltrado reticular micro y/o macronodular, en cuatro imágenes nodulares bilaterales, en 4 imagen de vidrio despulido, en cuatro broncograma aéreo, en uno patrón en parches. En el resto se encontraron alteraciones que correspondían a la enfermedad o condición subyacente (cardiomegalia, hipertensión pulmonar, metástasis pulmonares, sobre distensión pulmonar, crecimientos ganglionares). A ocho pacientes se les realizó TAC de tórax, en cinco se reportó imagen de vidrio deslustrado bilateral, y en dos de ellos broncograma aéreo y áreas de consolidación además del vidrio deslustrado. En los tres restantes la TAC se solicitó por la enfermedad de base y no se reportaron alteraciones secundarias a la infección por SARS-CoV-2.

16 pacientes murieron (18.3%), el 50% de ellos la causa de defunción se atribuyó a la infección por SARS-CoV-2 y el resto por complicaciones de su enfermedad de base.

Pacientes en el ensayo de Vitamina D.

Figura 1. Diagrama de flujo



De los 87 pacientes que se hospitalizaron se excluyeron 42 por no cumplir los criterios de inclusión. A los 45 restantes se le asignó a uno de los grupos de tratamiento mediante una tabla de números aleatorios por uno de los investigadores que no formaba parte del grupo de médicos tratantes. En el grupo de vitamina D, 2 de los 20 pacientes se excluyeron ya que descartó la infección. Y en el seguimiento uno no completó la intervención. De los 25 asignados al grupo B (control sin administración de vitamina D), uno se eliminó por tener resultado negativo de la prueba confirmatoria y cuatro no completaron la intervención. Así se incluyeron en el análisis final 17 pacientes del grupo que recibió la vitamina D y 21 de los pacientes que no recibieron vitamina D. (figura 1)

**Cuadro 4. Características de pacientes hospitalizados
que se asignaron a la intervención.**

Participantes	N=42				Valor de p
	Con Vitamina D N= 18		Sin Vitamina D N= 24		
Brazo					
Edad en años					0.56
	Mediana 10.66/ RIQ 10.25 (4.41-14.62)		Mediana 13.95 / RIQ 7.52 (7.35-14.87)		
Sexo					0.77
	Hombres 8 (45%)	Mujeres 10 (55%)	Hombres 9 (35.3%)	Mujeres 15 (64.7%)	
IMC					
	Mediana 24/ RIQ 10.76 (18.75-29.51)		Mediana 24.32/ RIQ 11.73 (18.5-30.23)		
Estado nutricional					0.40
Obesidad	9 (50%)		10 (41.66%)		
Sobrepeso	4 (22.2%)		4 (16.66%)		
Eutrófico	3 (16.6%)		7 (29.16%)		
Desnutrición	2 (11.1%)		3 (12.5%)		
Días de estancia	Mediana 9 / RIQ 7.5 (7-14.5)		Mediana 11 / RIQ 9.5 (6-15.5)		
Paciente previamente sano	10 (55.5%)		7 (29.1%)		0.08
Enfermedad o condición subyacente	8 (44.4%)		17 (70.8%)		
Enfermedades hemato-oncológicas	4 (22.2%)		6 (25%)		
LLA	1 (33.3%)		4 (66.6%)		
LMA	1 (33.3%)		0 (0%)		
Linfoma no Hodking	1 (33.3%)		0 (0%)		
Tumor SNC	0 (0%)		1 (16.6%)		
Hepatoblastoma	0 (0%)		1 (16.6%)		
Enfermedades Endocrinológicas	0 (0%)		2 (8.3%)		
Hiperinsulinismo congénito	0 (0%)		1 (50%)		
DM/cetoacidosis	0 (0%)		1 (50%)		
Enfermedades gastrointestinales	3 (16.6%)		2 (8.3%)		
ERGE	2 (66.6%)		0 (0%)		
Alergia a la proteína de la leche de vaca	1 (33.3%)		0 (0%)		
Enfermedades respiratorias (Asma)	0 (0%)		3 (12.5%)		
Enfermedades neurológicas	1 (5.8%)		1 (4.1%)		
Epilepsia	0 (0%)		1 (100%)		
Hidrocefalia congénita	1 (100%)		0 (0%)		
Enfermedades cardiovasculares	0 (0%)		2 (8.3%)		
Miocardopatía dilatada	0 (0%)		1 (50%)		
Cardiopatía congénita acianógena	0 (0%)		1 (50%)		
Cromosopatías (Síndrome de Down)	0 (0%)		1 (4.1%)		
Clasificación de la enfermedad COVID-19					0.03
Moderada	15 (83.3%)		10 (41.6%)		
Grave	3 (16.6%)		10 (41.6%)		
Crítica	0 (0%)		4 (16.6%)		
Desenlace					
Progresión modalidad ventilatoria	2 (11.1%)		9 (37.5%)		
Defunciones	1 (5.5%)		6 (25%)		
Relacionadas a COVID-19	1		4		
Relacionadas a padecimiento de base	0		2		

Dentro de las características generales de los pacientes hospitalizados por COVID-19, predominó el sexo femenino, con mediana de edad para los que recibieron vitamina D de 10.6 años, mientras que para los que no recibieron fue de 13.9 años. En ambos grupos la obesidad fue el estado nutricional predominante. Los días de estancia para quienes recibieron vitamina D fueron menores (mediana 9 días) comparados con quienes no recibieron tratamiento (mediana 11 días). De los pacientes que recibieron vitamina D, el 44.4% (8 pacientes) tenían un padecimiento de base siendo las más frecuentes las enfermedades hemato-oncológicas y gastrointestinales (4 y 3 pacientes respectivamente) seguida por las enfermedades neurológicas (1 paciente), mientras que para el grupo de pacientes que no recibieron vitamina D, 70.8% (17 pacientes) contaban con una enfermedad de base, siendo la más frecuentes las hemato-oncológicas (6 pacientes) seguidas por respiratorias (3 pacientes), cardiovasculares y endocrinológicas (2 pacientes cada uno), y neurológicas junto con cromosomopatías (1 paciente cada uno). Ninguna de estas características tuvo diferencias estadísticamente significativas.

El mayor porcentaje de los pacientes que recibieron vitamina D cursó con COVID-19 moderada 83.3% y en menor grado grave 16.6%.

Para el grupo de pacientes que no recibieron vitamina D la presentación de COVID-19 fue con enfermedad moderada y grave en un 41.6% (10 pacientes para cada caso), y crítica en un 16.6%. Esta diferencia si fue estadísticamente significativa, con un mayor número de pacientes en categoría de enfermedad grave y crítica en el grupo que no recibió vitamina D.

Cuadro 5. Características radiológicas de pacientes asignados a la intervención

Participantes	N=42		Valor de p
	Con Vitamina D N= 18	Sin Vitamina D N= 24	
Patrón radiológico evaluación inicial			
Normal	0 (0%)	5 (20.8%)	0.21
Patrón intersticial bilateral periférico	6 (35.3%)	5 (20.8%)	
Patrón reticulonodular bilateral	2 (11.7%)	6 (25.0%)	
Patrón reticular bilateral	4 (23.5%)	3 (12.5%)	
Patrón micro y macronular bilateral	4 (23.5%)	4 (16.6%)	
Patrón en parches	1 (5.8%)	1 (4.16%)	
Otros hallazgos			
Broncograma aéreo	2 (11.7%)	3 (12.5%)	
Cardiomegalia	1 (5.8%)	2 (8.3%)	
Flujo pulmonar aumentado	0 (0%)	2 (8.3%)	
Derrame pleural	1 (5.8%)	0 (0%)	

Los 42 pacientes que fueron asignados a la intervención contaban con radiografía a su ingreso, mostrando como principal patrón radiológico el intersticial bilateral periférico (26.8%), seguidos de micro-macronodular bilateral y retículo nodular bilateral (19.5% para cada uno), reticular bilateral (17%), patrón en parches (4.8%). Dentro de otros hallazgos encontrados se observó broncograma aéreo (12.2%), cardiomegalia (7.3%), flujo pulmonar aumentado (4.8%) y derrame pleural (2.4%), aunque estos se encontraban relacionadas a patologías de base. Hasta el un 12.2% (5 pacientes) se encontró una radiografía de características normales. En el cuadro 5 se observan las características en cada grupo por separado. El número de alteraciones es superior al total de pacientes ya varios pacientes tuvieron más de un hallazgo. (cuadro 5)

Valor sérico de vitamina D.

Se consideró como deficiente de vitamina D, cuando los niveles séricos fueron < 20 ng/mL, insuficiencia con niveles entre 20-29.99 ng/mL y normales con niveles > 30 ng/mL. En los resultados iniciales de 45 pacientes se encontró en la muestra basal una mediana de 11.7 ng/mL, con rango intercuartílico de 9.4-17.22 ng/mL. Únicamente cuatro pacientes tenían un nivel insuficiente (entre 20-29.99 ng/mL), el resto estaban por debajo de 20 ng/mL (cuadro 6).

Cuadro 6. Niveles séricos de vitamina D al ingreso en pacientes hospitalizados por COVID-19

Niveles de vitamina D	Número	%
< 20 ng/mL deficiencia	41	91.1
20-29.99 ng/mL insuficiencia	4	8.8
> 30 ng/mL normal	0	0

Ninguno de los pacientes que recibieron vitamina D como tratamiento presentaron efectos adversos relacionados a la medicación.

Cuando se tuvo el reporte de vitamina D en los primeros pacientes que ingresaron al estudio, se decidió suplementar vitamina D al resto de pacientes hospitalizados.

Desenlace.

Se realizó el análisis final solo con los pacientes que completaron la intervención, 17 en el grupo de vitamina D y 21 en el grupo sin vitamina D. De los pacientes en el grupo de vitamina D, solo dos progresaron a una modalidad de ventilación superior, en comparación con nueve pacientes del grupo sin vitamina D. Con ello se obtuvo una reducción absoluta del riesgo (RAR) de 31.1% (IC 95% 8.8%-60.2%), $p = 0.036$ y un número necesario a tratar (NNT) de 3 (2 a 11).

Para mortalidad, en el grupo de vitamina D, hubo una muerte en comparación con 6 muertes en el grupo sin vitamina D, de estas seis muertes, dos fueron de pacientes clasificados con enfermedad crítica. Cuatro de las muertes se consideró como relacionadas a COVID-19 y dos a su padecimiento de base. La reducción del riesgo atribuible fue de 17.9% (IC 95% -3.9% a 42.8%), $p = 0.13$ y NNT de 6 (2 a -26).

DISCUSIÓN

Si bien es cierto que la mayoría de los estudios reportan que la población pediátrica previamente sana que cursa con infección por SARS-CoV-2 tiene una evolución favorable y sin complicaciones, el comportamiento de la enfermedad es diferente en pacientes con enfermedades crónicas degenerativas, por lo que es necesario reconocer y evaluar las medidas terapéuticas en distintos escenarios y determinar si algunas estrategias utilizadas en otras enfermedades respiratorias virales pueden ser aplicables a COVID-19 en niños.

Como se describe en lo publicado a lo largo de esta pandemia, la edad (ancianos), antecedentes genéticos o étnicos (afroamericanos, estados del norte con baja dosis de rayos ultravioletas) y las enfermedades crónicas preexistentes e infecciosas (diabetes, cardiopatías, cáncer, enfermedades autoinmunes, infecciones por VSR, VIH, VHB, VHS, Virus del dengue, lepra, malaria, tuberculosis) están relacionadas con la gravedad de la COVID-19, en donde se han encontrado una relación directa con niveles inadecuados de vitamina D.^[60] En la población que se atendió en el hospital de Pediatría, la mayoría de los pacientes que se hospitalizaron tenían enfermedades crónicas, sin embargo, también es notable el porcentaje de obesidad y sobrepeso que se encontró.

Aunado a estos factores previamente comentados, de acuerdo con los resultados encontrados en población de adultos mexicanos, reportados por Juan C. Ramírez et al.^[61] donde de 2908 paciente incluidos con COVID-19, el 19.6% mostraban deficiencia de vitamina D (<12.5 ng/dl), y 36% niveles entre 12.5-20 ng/dl, comportamiento distinto al encontrado en nuestra población pediátrica, en donde la edad parece ser por sí solo un factor de riesgo para la deficiencia de vitamina D. En el reporte publicado por Wong RS et al.,^[62] se observaron niveles deficientes al inicio de la pandemia en 303 lactantes de entre 2 a 24 meses en Hong Kong, con un comportamiento incluso decreciente después del brote de COVID-19. Rustecka A et al.^[63] también encontró en 1472 niños de Polonia, en quienes se midieron niveles séricos de vitamina D antes y durante la pandemia, que incrementó la proporción de niños con deficiencia de vitamina D, comportamiento similar en lo publicado por Kang et al.^[64] en Seúl, Corea donde se evaluaron a 226 niños entre 4

y 14 años sin comorbilidades en el periodo anterior a COVID-19 y 6 meses posterior al inicio de la pandemia, encontrándose una disminución lineal significativa de vitamina D durante el periodo COVID-19, con un aumento del IMC y paso de sobrepeso a obesidad del 23.9%. Se ha tratado de evaluar el impacto del confinamiento y cambio en el estilo de vida durante la pandemia, Meoli et al compararon los niveles de vitamina D con datos obtenidos previamente en 473 adolescentes y adultos jóvenes en el periodo 2014-2016, con un nuevo grupo de jóvenes (298 de 18-19 años) en el periodo de julio a diciembre 2020, y no encontraron diferencia en la insuficiencia de vitamina D.

Alpcan et al ^[66] en un reporte en Turquía en el cual comparó los niveles séricos de vitamina D en un grupo de pacientes hospitalizados con COVID-19 (75 pacientes) contra un grupo de niños sanos (80), encontró que el nivel de vitamina D sérica fue significativamente menor en el grupo que tenía COVID-19 comparado con el grupo control (21.5 ± 10.0 vs. 28.0 ± 11.0 IU, $P < 0.001$). La proporción de pacientes con deficiencia de vitamina D fue mayor en el grupo de pacientes enfermos (44% vs. 17.5%, $P < 0.001$), y los pacientes con menores niveles de vitamina D tenían mayor edad. En los pacientes con COVID-19, la deficiencia/insuficiencia se registró en el 84% y en el grupo control de 66%, similar al observado en nuestra población analizada en la cual la deficiencia ($<20\text{ng/ml}$) representó 91.1%. Es posible que a mayor edad los niños se vuelven más independientes y consumen otro tipo de alimentos, a diferencia de los niños más pequeños que dependen totalmente de sus padres. También se mencionan a las actividades de exposición a rayos ultravioletas, las cuales se vieron modificadas durante el confinamiento, y están restringidas para los pacientes con enfermedades crónicas.

Existe amplia evidencia del papel de la vitamina D en la defensa inmunológica por distintos mecanismos, como la formación de péptido antimicrobiano en el epitelio respiratorio (catelicidina), produciendo β defensinas activadores de quimiotaxis, diferenciación de monocitos en macrófagos, así como la activación de las vías oxidativas en monocitos y macrófagos un importante mecanismo antiviral, modula la expresión de receptores de reconocimiento de patrones, los cuales sirven de unión a patrones moleculares asociados a patógenos virales, interrumpiendo así

inflamación local y liberación de quimiocinas, inhibe la secreción de IL 12, IL23, IL 10 así como la expresión de moléculas MHC clase II y estimuladoras como CCL4 y CCL19, confiriéndole un fenotipo tolerogénico, disminuyendo así la respuesta inflamatoria [67].

Por tanto, considerar la suplementación de pacientes con deficiencia de vitamina D ante los beneficios que podría involucrar su administración, justifican su empleo, siendo además una medida farmacológica, segura al no encontrarse efectos adversos ni datos de toxicidad a su administración durante este estudio permitiendo completar el tratamiento, esto podría relacionarse a periodos de administración cortos, con niveles lejos de ser supra terapéuticos [68].

En lo que respecta a la mortalidad y asociación con niveles de vitamina D de acuerdo a publicaciones recientes, se observa una relación inversamente proporcional, muestra de ello tenemos en el meta-análisis publicado por Oscanoa TJ al [69] donde de los 23 estudios incluidos (n = 2692 sujetos), los resultados sugirieron que la deficiencia de vitamina 25 (OH) D se asoció con un mayor riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2 (RR 2,00; IC del 95%: 1,47-2,71, 17 estudios) y mortalidad (RR 2,45; IC del 95%: 1,24-4,84, 13 estudios). De igual forma Karonova T et al [70] evaluó en Rusia a 133 pacientes, diagnosticó deficiencia de vitamina D en 90 pacientes, incluidos 37 con deficiencia grave. En pacientes con curso grave de la enfermedad, el nivel de 25 (OH) D fue menor (mediana, 9,7 ng / ml) y la deficiencia de vitamina D fue más común que en pacientes con curso moderado (mediana, 14,6 ng / mL, p= 0,003). En los pacientes que fallecieron, la 25 (OH) D fue de 9,6 ng / ml, en comparación con 14, ng /mL en pacientes que se egresaron (p = 0,001). Así concluyó que la deficiencia de vitamina D se asoció con un mayor riesgo de gravedad de COVID-19 y desenlace fatal.

En este estudio si bien no se pudo completar el tamaño de muestra y al momento no nos permite emitir una recomendación definitiva, es notorio el número de pacientes que no tuvieron progresión de la ventilación y el menor número de muertes en el grupo de pacientes que recibió vitamina D. Es de reconocerse, sin embargo, que, a pesar de la aleatorización, un mayor número de pacientes con enfermedad grave y crítica se asignaron al grupo sin vitamina D.

En la población que se atiende en este tercer nivel de atención, es esperada la deficiencia de vitamina D por enfermedades crónicas degenerativas y estado nutricional con obesidad.

Dentro de las limitaciones que encontramos en este trabajo fue no poder alcanzar el tamaño de muestra calculado. Por cuestiones éticas, al tener los resultados de los niveles séricos de vitamina D en los pacientes, se decidió suplementar a todos los que se hospitalizaran por COVID-19.

Consideramos que los datos obtenidos en este trabajo sumarán información de relevancia epidemiológica y en alternativas de tratamiento o adyuvantes en el manejo de COVID19.

CONCLUSIONES.

En este ensayo con un número limitado de pacientes se encontró que la suplementación con vitamina D disminuyó el riesgo de progresión y el riesgo de muerte. Es necesario incrementar el tamaño de muestra para efectuar una recomendación definitiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382 (13):1199-1207.
2. Coronavirus Pandemic. The Data. <https://ourworldindata.org/coronavirus-data> (fecha de acceso, octubre 24, 2021)
3. COVID México. <https://coronavirus.gob.mx/datos/#DOView> (fecha de acceso octubre 24, 2021)
4. Zhu N, Zhang D, Wang, W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382 (8):727-733.
5. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5: 536–544.
6. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv. Virus Res.* 2011, 81, 85–164.
7. Lu R, Zhao X, Li, J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (Lond. Engl.)* 2020; 395:565–574.
8. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Hu Y, Song ZG, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579: 265–269.
9. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426(6965):450-4.
10. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000;87(5):E1-9.
11. De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. in roles of host gene and non-coding RNA expression in virus infection; Tripp, R.A., Tompkins, S.M., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2018; pp. 1–42.
12. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. *Science* 2020;367(6483):1260-1263.
13. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A

- first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–7.
14. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7(1):4.
 15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
 16. WHO. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novelcoronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>. Acceso: 16 abril 2020
 17. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720
 18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–13.
 19. Kui L, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J.* 2020;133(9):1025-1031
 20. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA* 2020;323(13):1313-1314
 21. Cai J, Xu J, Lin D, Yang z, Xu L, Qu Z et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis.* 2020 12;71(6):1547-1551
 22. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X Jiang F, Jiang, Z. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* 2020;145(6):e20200702
 23. Ludvigsson, JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-1095.
 24. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA* 2020;14;323(14):1335
 25. Centers for Disease Control and Prevention. Severe outcomes among patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)- United States, February 12-March 16, 2020. (CDC COVID-19 Response Team). *MMWR* March 18, 2020.69(12):343-346 Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm> (fecha de acceso 28 de marzo de 2020).
 26. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Zhang W, et al. SARS CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382(17):1663-1665

27. Tang A, Xu W, Shen M, Cheng P, Li G, Liu Y, et al. A retrospective study of clinical characteristics of COVID-19 infection in 26 children. *MedRxiv*. 2020 Mar. doi: 10;2020.03.08.20029710.
28. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 267(6483):1260-63.
29. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 2015;282 (1821):20143085.
30. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease, *Autoimmunity Rev*, 2020: 19(6); 102537.
31. Yonggang Zhou, Binqing Fu, Xiaohu Zheng, Dongsheng Wang, Changcheng Zhao, Yingjie qi, Rui Sun, Zhigang Tian, Xiaoling Xu, Haiming Wei, Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020;7(6):998-1002
32. Henry BM, Santos MH, Benoit S., et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1021-1028.
33. NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines, Disponible en : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> fecha de acceso Octubre 2021.
34. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr*. 2015;174(5):565–76.
35. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720–55.
36. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(3):331–47.
37. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007, 357, 266–281.
38. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *JCEM* 2011, 96, 53–58.
39. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad HM, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *JCEM* 2011, 96, 1911–1930.
40. Hewison, M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin. Endocrinol*. 2012, 76, 315–325.
41. Spiller HA, Good TF, Spiller NE, Aleguas A. Vitamin D exposures reported to US poison centers 2000-2014: Temporal trends and outcomes. *Hum Exp Toxicol*. 2016;35(5):457-61.

42. Thornton KA, Marin C, Mora-Plazas M, Villamor E. Vitamin D deficiency associated with increased incidence of gastrointestinal and ear infections in school-age children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013;32:585–593.
43. Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin. Infect. Dis.* 2013;57:392–397.
44. Murdoch DR, Slow S, Chambers ST, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults: The VIDARIS randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308, 1333–1339.
45. Camargo CA, Ganmaa D, Frazier AL, Kirchberg FF, Stuart JJ, Kleinman K, Sumberzul N, Rich-Edwards JW. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 2012;130:e561–e567.
46. Steinman RM, Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature* 2007;449:419–426.
47. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245–252.
48. Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, Daniel KC, Vulcano M, Sozzani S, Adorini L. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 2007;178:145–153.
49. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys.* 2000;374:334–338.
50. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245–252.
51. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004;173(5):2909-2912.
52. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS One.* 2011;6(10):e25333.
53. Li-NgM, Aloia JF, Pollack S, et al. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol Infect.* 2009;137(10):1396-1404.
54. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, KuriharaM, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *AmJ Clin Nutr.* 2010;91(5):1255-1260.
55. Grant CC, Kaur S, Waymouth E, et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial. *Acta Paediatr.* 2015;104(4):396-404.

56. 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;20:24-28.
57. Xiao L, Xing C, Yang Z, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2015;114(7):1026-1034.
58. 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;318(3):245-254.
59. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo E, Moraleda C, Calvo C. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. *JAMA Pediatr*. 2021;175(3):316-3172020
60. Kalia V, Studzinski GP, Sarkar S. Role of vitamin D in regulating COVID-19 severity-An immunological perspective. *J Leukoc Biol*. 2021;110(4):809–19.
61. Ramirez-Sandoval JC, Castillos-Ávalos VJ, Paz-Cortés A, Santillan-Ceron A, Hernandez-Jimenez S, Mehta R, et al. Very low vitamin D levels are a strong independent predictor of mortality in hospitalized patients with severe COVID-19. *Arch Med Res (in press)* <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.09.006>.
62. Wong RS, Tung KTS, So H-K, Wong WHS, Wong SY, Tsang HW, et al. Impact of COVID-19 pandemic on serum vitamin D level among infants and toddlers: An interrupted time series analysis and before-and-after comparison. *Nutrients*. 2021;13(4):1270.
63. Rustecka A, Maret J, Drab A, Leszczyńska M, Tomaszewska A, Lipińska-Opałka A, et al. The impact of COVID-19 pandemic during 2020-2021 on the vitamin D serum levels in the paediatric population in Warsaw, Poland. *Nutrients*. 2021;13(6):1990.
64. Kang HM, Jeong DC, Suh BK, Ahn MB. The impact of the Coronavirus disease-2019 pandemic on childhood obesity and vitamin D status. *J Korean Med Sci*. 2021;36(3):e21.
65. Meoli M, Muggli F, Lava SAG, Bianchetti MG, Agostoni C, Kocher C, et al. Vitamin D status in adolescents during COVID-19 pandemic: A cross-sectional comparative study. *Nutrients* 2021;13(5):1467.
66. Alpcan A, Tursun S, Kandur Y. Vitamin D levels in children with COVID-19: a report from Turkey. *Epidemiol Infect*. 2021;149(e180):e180.
67. Kumar R, Rathi H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res*. 2021;292(198235):198235.
68. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: A review of case reports. *Nutrients* 2018; 24;10(8):953.10(8).

69. Oscanoa TJ, Amado J, Vidal X, Laird E, Ghashut RA, Romero-Ortuno R. The relationship between the severity and mortality of SARS-CoV-2 infection and 25-hydroxyvitamin D concentration - a metaanalysis. *Adv Respir Med.* 2021;89(2):145–57.
70. Karonova TL, Andreeva AT, Golovatuk KA, Bykova ES, Simanenkova AV, Vashukova MA, et al. Low 25(OH)D level is associated with severe course and poor prognosis in COVID-19. *Nutrients.* 2021;13(9):3021.