

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



Facultad de Medicina



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

TESIS

**UTILIDAD DE LA VITAMINA D COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD EN
PACIENTES CON COVID-19**

PRESENTA

VIRIDIANA LÓPEZ MARTÍNEZ

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

TUTOR DE TESIS

DR. JAVIER ALONSO ROMERO BERMÚDEZ

JEFE DE SERVICIO

DR. VICTOR HUGO ROSALES SALYANO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO., 28 OCTUBRE, 2020.



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.



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

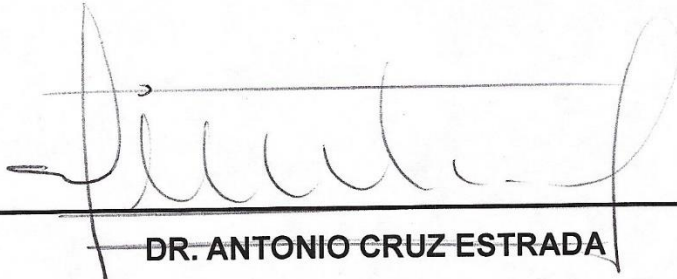
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

PP



DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE MEDICINA INTERNA
UNAM HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA**



**DR. JAVIER ALONSO ROMERO BERMÚDEZ
ASESOR CLÍNICO**

**ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
MÉDICO ADSCRITO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA**

AGRADECIMIENTOS

Mi más profundo agradecimiento a mi familia, siempre ha estado a mi lado en cada paso que he dado hasta el momento, agradezco sus enseñanzas y gracias por formar gran parte de la persona que soy hoy, por creer en mis sueños y apoyarlos, a ustedes debo que gran parte de ellos se logren.

Agradezco a Mauricio Salgado, compañero y amigo incondicional, que a mi lado a trabajado conmigo, me ha brindado más que su apoyo incondicional, me ha dado motivación y aliento en los momentos más difíciles de mi formación como profesional y como persona.

Gracias a mis maestros, en especial al doctor Victor Rosales, por brindar motivación y fomentar la curiosidad de nuevo conocimiento, por generar más preguntas que respuestas, y no limitar su enseñanza.

Gracias a mi tutor de tesis, el doctor Javier Romero por tener la confianza y brindarme la oportunidad de trabajar con él, mi admiración a su trabajo y el empeño que realiza en su trabajo día a día.

CONTENIDO	
Contenido	4
RESUMEN ESTRUCTURADO	5
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	11
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS	12
Objetivo general.....	12
Objetivos específicos.....	12
METODOLOGÍA	13
DEFINICION DE LAS VARIABLES	13
PROCEDIMIENTO	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	17
RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS	17
RESULTADOS	18
CARACTERISTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN.....	18
EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD Y MORTALIDAD DE LA POBLACIÓN.....	21
ESTADO DE VITAMINA D EN LA POBLACIÓN.....	23
RELACIÓN DE LA VITAMINA D CON LA GRAVEDAD.....	24
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFIA	31
ANEXOS	35

TÍTULO: **Utilidad de la vitamina D como predictor de severidad en pacientes con COVID-19**

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el Coronavirus 2 que causa un síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV2), es una enfermedad emergente, que fue declarada pandemia a principios del 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). De acuerdo con la OMS, para el 27 de octubre del 2020 en México se han confirmado 891,160 casos de COVID-19 en México con 88,924 muertes por esta causa.

La COVID-19 se caracteriza por afección de las vías respiratorias con un espectro clínico variable, desde una infección leve y autolimitada, hasta una enfermedad grave que puede evolucionar a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), falla multiorgánica y muerte. Los factores de riesgo para desarrollar una condición grave de COVID-19, son edad mayor a 65 años, tabaquismo activo, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria subyacente, hipertensión arterial sistémica y cáncer.

Se han descrito diversos factores bioquímicos relacionados con peor pronóstico de COVID-19, además de los factores de riesgo asociados y las características clínicas, de los que se encuentran, elevación de la proteína C reactiva (PCR), ferritina, procalcitonina y lactato deshidrogenasa (DHL), otros parámetros con utilidad clínica, que se han encontrado son linfopenia $<1 \times 10^9/L$ y la relación neutrófilo-linfocito (RNL) aumentada, que en conjunto muestran utilidad clínica para identificar a pacientes con alto riesgo de gravedad en COVID-19.

Se ha descrito que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo para el desarrollo de COVID-19 y se ha mencionado la asociación de sus bajas concentraciones en la prevalencia y mortalidad de esta enfermedad.

Se han atribuido efectos pleiotrópicos a la vitamina D, de los que destacan su efecto inmunomodulador, favoreciendo un estado antiinflamatorio. Los mecanismos implicados son diversos y están relacionados sobre todo en la inmunidad innata y adaptativa, por su papel en la producción de péptidos antimicrobianos. Se han observado sus efectos en infecciones de origen viral como la influenza A, rotavirus e incluso en la infección por dengue virus, entre otros. Estas observaciones han dado paso a examinar los efectos de la vitamina D en diversas infecciones respiratorias, demostrando que la deficiencia de vitamina D por sí misma, se ha relacionado con infecciones, sobre todo de origen viral.

Estudios actuales han evidenciado que existe deficiencia de vitamina D en los pacientes con COVID-19, sin embargo, aún no se sabe el rol que juega la vitamina D en la presentación y gravedad de esta enfermedad.

Planteamiento del problema. Actualmente ante la pandemia de COVID-19 y la gran variabilidad de presentación clínica, se han propuesto diferentes marcadores bioquímicos y clínicos que pueden predecir la progresión a enfermedad grave en estos pacientes.

La vitamina D se ha considerado como un inmunomodulador ya que actúa en la regulación de la respuesta inmune tras las infecciones por medio de diferentes mecanismos. Por sus efectos pleiotrópicos descritos y su participación en las infecciones de origen viral, se cree que esta asociación sería de utilidad en la predicción de gravedad en COVID-19.

Por tal motivo, este estudio pretende estudiar el papel que tiene la vitamina D en los sujetos infectados por SARS-CoV2 y relacionar su concentración con la gravedad de la enfermedad.

Objetivos. Determinar la concentración de vitamina D en los pacientes con infección por SARS CoV2 y determinar la relación de esta con la gravedad de COVID-19.

Metodología. Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal en el que se estudiaron sujetos de 18 a 75 años con diagnóstico de COVID-19 (con prueba RT-PCR positiva para SARS CoV-2 o patrón radiológico por tomografía de tórax compatible con infección por SARS CoV-2), del Hospital General de México, del periodo de marzo a julio 2020.

Resultados. Se obtuvieron un total de 112 pacientes, de los cuales 68 (60.7%) fueron hombres, con una mediana de edad de 54.63 (DE \pm 16.6). Dentro de las comorbilidades, el 35.7% presentó diabetes mellitus, el 42% de la población presentó antecedente de tabaquismo. Dentro de los marcadores de inflamación estudiados, se encontró una mediana de lactato deshidrogenasa elevada de 403 (DE \pm 212), ferritina de 1032 (DE \pm 1315), mediana de proteína C reactiva 171 (DE \pm 136), VSG con 53 (DE \pm 27), niveles elevados de dímero D con una mediana de 4867 (DE \pm 9497). De acuerdo al desenlace de los pacientes, se encontró que, del total de la población observada, el 65.2% presentó alta por mejoría clínica, 25% presentó traslado a Unidad de Cuidados Intensivos y el 9.8% murió a causa del COVID-19. Se encontró una mediana de vitamina D sérica de 15.74 (DE \pm 8.81), categorizando a la mediana de la población con rango de insuficiencia.

Conclusiones. Este estudio demostró que en la población con infección por SARS CoV2, presentó insuficiencia de vitamina D, asociado a mayor estado de inflamación.

Palabras clave. Infección por SARS CoV2, COVID-19, vitamina D, factores de riesgo, pronóstico.

ANTECEDENTES

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el Coronavirus 2 que causa un síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV2), es una enfermedad de transmisión zoonótica que apareció por primera vez en Wuhan, China en diciembre del 2019. (1) Fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 24 de marzo del 2020. (2)

De acuerdo con la OMS, para el 27 de octubre del 2020 en México se han confirmado 891,160 casos de COVID-19 en México con 88,924 muertes por esta causa. (3) Actualmente sigue amenazando la salud mundial, y lamentablemente aún no se cuenta con una terapia definitiva y eficaz contra esta enfermedad.

Las principales comorbilidades descritas en nuestra población son la hipertensión arterial sistémica (20.44%), obesidad (20.24%), diabetes mellitus (16.93%) y tabaquismo (8.16%).(4)

La COVID-19 se caracteriza por afección de las vías respiratorias con un espectro clínico variable, comprende desde una infección leve limitada a las vías aéreas superiores, con una evolución autolimitada, hasta enfermedad grave que involucra inflamación de las vías aéreas inferiores, ocasionando neumonía, que puede evolucionar a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), falla multiorgánica y muerte. (5) Entre las principales manifestaciones clínicas, se encuentran fiebre (88.7%), tos seca (57.7%) y disnea (45.6%). Dentro de los pacientes que requieren manejo en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), el 32.8% presentan SIRA, 13% presenta insuficiencia cardiaca aguda, un 7.9% presentan lesión renal aguda, 6.2% shock y el 13.9% tiene un desenlace fatal. (6)

A pesar del limitado entendimiento de la fisiopatología y las manifestaciones clínicas, de la enfermedad, se han descrito diversos factores de riesgo para desarrollar una condición grave de COVID-19, de los que se encuentran edad mayor a 65 años, tabaquismo activo, comorbilidades como diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria subyacente, hipertensión arterial sistémica y cáncer. (7)

Se han descrito diversos factores bioquímicos relacionados con peor pronóstico de COVID-19, además de los factores asociados y las características clínicas. (8) Los parámetros de inflamación o reactantes de fase aguda descritos, han sido evaluados en diversos estudios, encontrando relación de estos con mayor gravedad de COVID-19. En un estudio de metanálisis de pacientes con COVID-19, se evaluaron 29 estudios con un total de 4, 911 pacientes, en donde se demostró que los pacientes se encontraron con incremento en la cuenta de leucocitos totales mayor de $10 \times 10^9 /L$ (odds ratio OR 2.92, IC 95% 1.96-4.35, $P < 0.001$), linfopenia ($<1 \times 10^9/L$), que se asoció fuertemente con la gravedad de la enfermedad (OR 4.97, IC 95% 3.53-6.99, $P < 0.001$); la relación neutrófilo-linfocito (RNL), que ha sido

usada como un marcador de respuesta inflamatoria sistémica, e indica la intensidad de la respuesta inflamatoria, se encontró que la RNL elevado, se asoció con una enfermedad grave (OR 2.50, IC 95% 2.04-3.06, $P < 0.001$). La procalcitonina igualmente utilizada como un marcador de inflamación, se incrementa durante las infecciones bacterianas, por hongos y parásitos, pero habitualmente se encuentra normal en infecciones virales, en este metanálisis se encontró que una procalcitonina elevada (> 0.5 ng/ml) incrementa significativamente el riesgo de desarrollar COVID-19 grave (OR 6.33 IC 95% 3.97-10.10, $P < 0.001$).

Otro marcador ampliamente utilizado es la proteína C reactiva (PCR), una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado en respuesta a enfermedades inflamatorias, se encontró que los pacientes con enfermedad grave tuvieron mayor elevación de esta sobre los rangos normales (OR 3.51, IC 95% 2.38-5.16, $P < 0.001$), por lo que todos estos marcadores en conjunto muestran utilidad clínica para identificar a pacientes con alto riesgo de gravedad en COVID-19.(9)

En el contexto de la pandemia, se han desarrollado diversos modelos de predicción de riesgo de COVID-19, modelos diagnósticos y modelos pronósticos. Las variables más reportadas para predecir mortalidad y riesgo de progresión a enfermedad grave, incluyen la edad, características tomográficas pulmonares, PCR, lactato deshidrogenasa (LDH) y la cuenta de linfocitos, sin embargo, muchos de estos modelos presentan sesgos de riesgo elevado, y muchos de ellos carecen de validación externa. (10)

El modelo CALL score identifica los factores de riesgo asociados con la progresión de COVID-19, mostrando que las comorbilidades, la edad avanzada, la linfopenia y niveles elevados de LDH al momento de la presentación fueron factores de riesgo independientes para la progresión de COVID-19, este nomograma presenta un índice de concordancia de 0.86, con un AUC ROC 0.91 (IC 95% 0.81-0.91), usando un corte de 6 puntos, el valor predictivo positivo fue de 50.7% y el valor predictivo negativo fue de 98.5%. (11)

Otro modelo que predice el riesgo de desarrollar una enfermedad grave al momento del ingreso hospitalario es el COVID-GRAM, en la cual se describen 10 variables como factores predictivos independientes, los cuales incluyen anomalías en la radiografía de tórax (OR 3.39), edad (OR 1.03), hemoptisis (OR 4.71), disnea (OR 1.88), alteraciones del estado de alerta (OR 4.71), número de comorbilidades (OR 1.6), antecedente de cáncer (4.07), relación neutrófilo-linfocito (OR 1.06), lactado deshidrogenasa (OR 1.002), y bilirrubina directa (OR 1.15), este modelo presenta una AUC ROC 0.88 en el estudio de cohorte de validación. (12)

Uno de los modelos más utilizados es el National Early Warning Score (NEWS), capaz de detectar tempranamente la progresión de los pacientes hospitalizados, agregando la variable de saturación de oxígeno para aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria tipo 2, ha sido de utilidad clínica en los pacientes, con precisión moderada. (13)

En un estudio retrospectivo, en pacientes con infección por SARS CoV-2 con falla respiratoria grave, se compararon las escalas de Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) y el sistema NEWS, para predecir pronóstico de COVID-19, en el desenlace de mortalidad a 28 días NEWS fue superior a los otros, con un AUCROC 0.86 ($P < 0.001$), así como para predecir eventos fatales (AUROC 0.91, $P=0.032$), la supervivencia fue significativamente más corta en aquellos sujetos con puntaje mayor a 7, por lo que esta escala estratifica a los pacientes en las siguientes tres categorías, bajo riesgo (puntaje 0-4), riesgo moderado (puntaje 5-6) y alto riesgo (mayor 7). (14)

Vitamina D

Se ha referido que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo para el desarrollo de COVID-19, esta condición no es exclusiva para esta entidad patológica, ya que se ha detallado anteriormente en otras entidades, como en enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus(15), también es común en obesidad (16) y tabaquismo. (17) Se ha mencionado la asociación entre las bajas concentraciones de vitamina D en la prevalencia y mortalidad de COVID-19 en varios países de Europa, el grupo de edad más avanzada (mayor de 65 años) fue el grupo más vulnerable, también fue en donde se encontró mayor déficit de vitamina D. (18)

Diversos estudios consideran a la vitamina D como un agente inmunoregulator, más allá de su rol como regulador del calcio, tiene diversos mecanismos por los que reduce el riesgo de infecciones y muerte. (19) (20) Los mecanismos implicados se pueden dividir en 3 categorías: barrera física (manteniendo las uniones gap celulares como la E-cadherina) manteniendo uniones celulares más fuertes (20), inmunidad natural celular (por su papel en la producción de péptidos antimicrobianos, como las catelicidinas LL-37 y defensinas, estas sustancias tienen una actividad antimicrobiana, sobre todo frente a bacterias Gram negativas, virus encapsulados y no encapsulados, y algunos hongos. (19) (21) (22) (23) Entre algunos de los efectos observados, la LL-37 reduce la replicación viral de la influenza A; la 1,25(OH)₂D reduce la replicación de rotavirus, e incluso en otros estudios se ha observado la disminución en la infección por dengue virus con la suplementación de vitamina D. (24), (25) (26)

Por último, la vitamina D juega un papel importante en la regulación de la respuesta inmune innata a la infección viral e inmunidad adaptativa (inhibe la respuesta mediada por los linfocitos T cooperadores tipo 1, además la 1-25(OH)₂D₃ (calcitriol) promueve la inducción de células T reguladores que inhiben el proceso inflamatorio). (27) (28) (29)

Estas observaciones han dado paso a examinar los efectos de la vitamina D en diversas infecciones respiratorias, demostrando que la deficiencia de vitamina D por sí misma, se asocia con estas infecciones, sobre todo de origen viral (30). En

influenza, por ejemplo, se ha sugerido que existe una relación entre la incidencia alta de esta enfermedad en la temporada de invierno y los niveles bajos de la vitamina D debidos a la baja exposición a la luz solar presente en esta temporada. (31)· (32)· (33) En el caso de la infección por Dengue, se ha demostrado que el suplemento de vitamina D con 4000 UI/día genera mayor resistencia a la infección por Dengue, se demostró que las células dendríticas derivadas de monocitos tuvieron menor expresión de TLR3, 7 y 9, regulación a la baja de la producción de IL-12/IL-8 y disminución de la secreción de IL-10 en respuesta a la infección por DENV-2 (25); en la infección crónica por virus de Hepatitis B se encontró que la concentración de 25(OH) vitamina D fue menor en sujetos con infección crónica por hepatitis B comparado con sujetos sanos y se encontró una relación inversa entre ésta y la carga viral por virus de Hepatitis B (34); en la infección por virus sincitial respiratorio (VSR) se ha demostrado en estudios in vitro los mecanismos por los que la vitamina D reduce el riesgo de infección por VSR, así como se ha demostrado que la cathelicidina LL-37 (proteína producida por vitamina D) tiene un efecto antiviral contra VSR in vitro y previene la muerte celular inducida por VSR en cultivos de células epiteliales (35); en la infección por virus influenza H9N2 se demostró en un estudio de células epiteliales pulmonares que el tratamiento con calcitriol antes y después a la infección disminuyó significativamente la expresión del gen M influenza, IL-6 e interferón gamma (36); y en la diarrea inducida por rotavirus se encontró que la concentración sérica < 20 ng/ml de 25(OH)D se asoció con un OR 6.3 (IC 95% 3.6 – 10.9) (37).

Se han atribuido diversos efectos pleitrópicos a la vitamina D, de los que destacan su efecto inmunomodulador, favoreciendo un estado antiinflamatorio. Su efecto sobre las infecciones de origen viral ha sido estudiado en enfermedades respiratorias como la influenza, y estudios actuales han evidenciado que existe deficiencia de vitamina D en los pacientes con COVID 19, sin embargo, aún no se sabe el rol que juega la vitamina D en la presentación y gravedad de esta enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La vitamina D se ha considerado como un inmunomodulador ya que actúa en la regulación de la respuesta inmune contra infecciones bacterianas, fúngicas y virales por medio de diferentes mecanismos. Se sabe que en otras infecciones tanto virales como bacterianas la vitamina D juega un rol importante en la gravedad de la infección, así como en el riesgo de contagio.

La infección por SARS COV-2 se ha convertido en un reto para el personal de salud, ya que tiene un abanico de posibilidades de presentación que van desde formas leves hasta formas graves con instauración de falla respiratoria y necesidad de ventilación mecánica. Se han propuesto diferentes marcadores bioquímicos y clínicos que pueden predecir la progresión a enfermedad grave en estos enfermos.

Debido a los efectos pleiotrópicos descritos en la vitamina D y su participación en la regulación del sistema inmunológico, sobre todo en infecciones respiratorias de origen viral, se cree que esta asociación sería de utilidad en la predicción de gravedad en los sujetos con COVID-19.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente la infección por SARS COV-2 es considerada un problema de salud pública mundial, su presentación clínica varía desde formas leves, hasta formas graves de la enfermedad que requieren de tratamiento médico especializado, en la práctica clínica diaria se requieren de marcadores de progresión de la enfermedad para ayudar a dar un tratamiento oportuno y optimizar recursos en estos enfermos.

La vitamina D se ha propuesto en otras infecciones virales como un marcador de progresión a enfermedad grave por su papel inmunomodulador, por lo que se pretende estudiar el rol que tiene la vitamina D en los sujetos infectados por SARS COV-2 y relacionar su concentración con la gravedad de la enfermedad.

HIPÓTESIS

La vitamina D en concentraciones menores a 20 ng/ml tendrá sensibilidad mayor al 60% para detectar infección grave por SARS CoV-2 definida por escala NEWS 2 con puntaje mayor de 7 puntos, COVID-GRAM de riesgo alto o puntaje CALL mayor de 10 puntos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar la concentración de vitamina D en los pacientes con infección grave por SARS COV-2.
2. Determinar la concentración de vitamina D en los pacientes con infección leve-moderada por SARS COV-2.
3. Determinar la relación entre la gravedad de COVID-19 con los niveles de vitamina D en los pacientes con infección por SARS COV-2.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina D en los sujetos hospitalizados, no críticos, con prueba positiva PCR para SARS COV2, del HGM.
2. Relacionar los niveles de vitamina D con la concentración de DHL en los sujetos con infección por SARS COV-2.
3. 3. Relacionar los niveles de vitamina D con la concentración de albúmina en los sujetos con infección por SARS COV-2.
4. Relacionar los niveles de vitamina D con la concentración de Dímero-D en los sujetos con infección por SARS COV-2.
5. Relacionar los niveles de vitamina D con la concentración de linfocitos en los sujetos con infección por SARS COV-2.
6. Relacionar los niveles de vitamina D con la concentración de proteína C reactiva en los sujetos con infección por SARS COV-2.
7. Relacionar los niveles de vitamina D con el índice neutrófilos/linfocitos en los sujetos con infección por SARS COV-2.
8. Relacionar los niveles de vitamina D con la puntuación de NEWS 2 en los sujetos con infección por SARS COV-2.
9. Relacionar los niveles de vitamina D con la puntuación de SOFA en los sujetos con infección por SARS COV-2.
10. Relacionar los niveles de vitamina D con la puntuación de APACHE II en los sujetos con infección por SARS COV-2.
11. Relacionar los niveles de vitamina D con la puntuación de SAPS II en los sujetos con infección por SARS COV-2.
12. Relacionar los niveles de vitamina D con la puntuación CALL score en los sujetos con infección por SARS COV-2.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal en el que se estudiaron sujetos de 18 a 75 años con diagnóstico de COVID-19 (con prueba RT-PCR positiva para SARS CoV-2 o patrón radiológico por tomografía de tórax compatible con infección por SARS CoV-2), del Hospital General de México, del periodo de marzo a julio 2020. Se excluyeron a sujetos con tratamiento previo con vitamina D antes de la determinación de vitamina D sérica, mujeres embarazadas, sujetos con Enfermedad Renal Crónica estadio 3b a 5 de KDIGO, sujetos con hiperparatiroidismo e hipoparatiroidismo previo y sujetos con tiroidectomía previa. Así mismo, se eliminaron del estudio a aquellos sujetos que revoquen el consentimiento informado para la participación del estudio.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

NOMBRE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	MAGNITUD	CATEGORIA
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino. Femenino: género gramatical; propio de la mujer. Masculino: género gramatical, propio del hombre.	Dicotómica		Hombre/ Mujer
Edad	Tiempo cronológico de vida cumplido por el sujeto desde el nacimiento hasta el momento de entrar al estudio.	Discreta	Años	
Talla	Medida de la distancia entre los pies hasta la cabeza.	Continua	Metros (m)	
Peso	Medida de la masa corporal total de un sujeto	Continua	Kilogramos (Kg)	
IMC	Índice sobre la relación entre el peso con la talla. Se calcula= [peso (kg)/talla ² (m)]	Continua	Kg/m ²	
Comorbilidades	Se refiere a que un individuo presente una o más enfermedades que ocurren en el mismo momento. Incluye: enfermedad pulmonar crónica obstructiva, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad renal crónica, cáncer,	Nominal		Si/no

	enfermedad vascular cerebral, estados de inmunosupresión.			
Frecuencia respiratoria	Numero de ciclos respiratorios que ocurren por minuto, en una persona en reposo.	Discreta	Respiraciones por minuto (rpm)	
Saturación de oxígeno	Es la medida de la cantidad de oxígeno disponible en la sangre.	Discreta	Saturación de oxígeno (SO ₂ %)	
Frecuencia cardíaca	Es el número de veces que se contrae el corazón durante un minuto.	Discreta	Latidos por minuto (lpm)	
Presión arterial	Se refiere a la fuerza que ejerce la sangre arterial circulante contra la pared arterial. La cual incluye dos mediciones, la presión sistólica, medida durante el latido cardíaco, y la presión diastólica, que se mide entre dos latidos.		Milímetros de mercurio (mmHg)	
Temperatura	Magnitud física que indica la energía interna de un cuerpo, medida por un termómetro, expresada en términos de calor.	Continua	Grados Celsius (°C)	
Estado de alerta	Estado en el cual un sujeto tiene conocimiento de sí mismo y su entorno, se mantiene alerta cuando el nivel de despertar es normal.	Nominal		Normal/alertado
Disnea	Sensación subjetiva de falta de aire o dificultad respiratoria.	Nominal		Si/no
Hemoptisis	Se refiere a la expulsión de sangre por la boca mediante la tos.	Nominal		Si/no
DHL	Enzima catalizadora que se encuentra principalmente en corazón, hígado, riñones, músculo, eritrocitos, cerebro y pulmones. Participa en el metabolismo energético anaerobio.	Continua	Unidades internacionales por litro (UI/l)	
Albumina	Proteína principal del plasma sanguíneo sintetizada en el hígado.	Continua	Gramos por decilitro (g/dl)	
Dímero D	Se refiere al producto de degradación de fibrina, su presencia indica un proceso	Continua	Nanogramos por mililitro unidades de	

	de fibrilosis posterior a un proceso de trombosis.		dimero (ng/ml DDU)	
Bilirrubina directa	Producto de degradación de la hemoglobina, se denomina directa cuando ha pasado por un proceso de conjugación hepático.	Continua	Miligramos por decilitro (mg/dl)	
PCR	Es una proteína plasmática circulante, que se incrementa en respuesta a la inflamación, su función es activar el sistema de complemento.	Continua	Miligramos por litro (mg/L)	
Linfocitos	Es un tipo de leucocito que proviene de la diferenciación linfoide de las células madre hematopoyéticas, miden 9-18 micras y representan aproximadamente el 30% del total de la sangre periférica	Continua	Nuero absoluto sobre litro ($\times 10^9/L$)	
Relación neutrófilo-linfocito (RNL)	Cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos	Continua	Valores absolutos	
Vitamina D	Micronutriente esencial liposoluble, esencial en el metabolismo mineral óseo.	Continua	Nanogramos por mililitro (ng/ml)	
RT PCR SARS CoV-2	Prueba diagnóstica cualitativa, variante de la reacción en cadena de polimerasa, utilizada para amplificar y simultáneamente cuantificar de forma absoluta el producto de la amplificación de ácido desoxirribonucleico.	Dicotómica		Positiva/negativa

PROCEDIMIENTO

1. Se realizó una revisión de expedientes de los pacientes hospitalizados, durante los meses de marzo-julio del 2020 de los servicios de neumología, infectología, torre quirúrgica, medicina interna pabellón 110, que contaban con diagnóstico de COVID-19 y RT PCR SARS CoV2 positiva.
2. A todos los sujetos se tomaron datos sociodemográficos, antecedentes de comorbilidades, factores de riesgo, cuadro clínico, y parámetros de exploración física.
3. Se obtuvieron datos del expediente clínico y/o expediente electrónico sobre estudios de laboratorio y estudios de imagen.
4. Se identificaron marcadores de inflamación y peor pronóstico relacionados con COVID-19.
5. Se evaluó el riesgo de progresión a enfermedad grave o mortalidad, de acuerdo a las escalas de NEWS 2, COVID-GRAM y CALL score, así como SAPS II, APACHE II, Y SOFA.
6. Se categorizaron a los pacientes de acuerdo al riesgo, en riesgo leve, intermedio o alto de acuerdo con dichas escalas.
7. De acuerdo a los niveles de vitamina D, se consideró a aquellos con determinación única de vitamina D durante su hospitalización y se categorizó de acuerdo a nivel de deficiencia, insuficiencia o suficiencia de la misma.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables demográficas se aplicó estadística descriptiva. Se realizó t de Student en las variables con distribución normal y U Mann Whitney para aquellas con distribución no normal para determinar la relación de dependencia entre la concentración de vitamina D y la gravedad de la infección por SARS CoV-2 (grave o no grave), determinada por las distintas escalas de gravedad. Se realizó coeficiente de correlación de Pearson entre las variables de concentración de vitamina D y variables de laboratorio para determinar el grado de asociación lineal entre cada una de estas variables.

Para las variables demográficas, clínicas y de laboratorio se utilizó un modelo de regresión logística teniendo como variable el riesgo, evaluado por las escalas clínicas establecidas, y la respuesta la gravedad de la infección por SARS CoV-2 y como variables explicativas a las variables edad, sexo, comorbilidades, peso, IMC, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, presión arterial sistólica, temperatura, estado de alerta, disnea, hemoptisis, DHL, albumina, dímero D, bilirrubina directa, PCR, relación neutrófilo linfocito y vitamina D.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

La presente investigación se apega a la normatividad internacional, nacional e institucional sobre investigación; se mantuvieron estrictamente la confidencialidad de los datos individuales y respetando el principio de beneficencia del paciente.

Esta investigación no afectó a los seres humanos en estudio, y se ajustó a las normas éticas internacionales, a la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos y a la declaración de Helsinki con modificación en Tokio, en 1983.

Se cumplió con las pautas especificadas asegurando el control y calidad de los datos. No se manipuló ningún dato que arrojó la investigación para ningún propósito ajeno a la investigación en cualquier momento de la misma.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Se obtuvieron datos epidemiológicos acerca de la prevalencia de deficiencia de vitamina D de utilidad clínica que sirvan como base para estudios posteriores.

Se pretende la obtención de un título de curso de especialidad en Medicina Interna, la presentación en congresos nacionales y un artículo de publicación científica.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN.

Se obtuvieron un total de 112 pacientes, de los cuales 68 (60.7%) fueron hombres, con una mediana de edad de 54.63 (DE \pm 16.6). Dentro de las comorbilidades, el 35.7% presentó diabetes mellitus, 5.4% enfermedad renal crónica no terminal, 1.8% hepatopatía, 0.9% algún diagnóstico de enfermedad hematológica, 4.5% comorbilidad pulmonar, 4.5% insuficiencia cardíaca crónica, 4.5% con algún diagnóstico oncológico. Finalmente, el 42% de la población presentó antecedente de tabaquismo actual o suspendido. (Tabla 1 y 2)

De las variables clínicas destacan una mediana de 27.9 (DE \pm 5.6) de IMC colocando una población predominantemente con sobrepeso. De los estudios de laboratorio, destacan un recuento leucocitario de 9.97 (DE 5.6 \pm), con recuento de linfocitos de 1.02 (DE \pm 0.93), con una relación neutrófilo-linfocito elevada de 12.74 (DE \pm 14.62). Se encontró una tendencia a presentar descontrol glucémico con una mediana de 164 (DE \pm 135). Dentro de los marcadores de inflamación estudiados, se encontró una mediana de lactato deshidrogenasa elevada de 403 (DE \pm 212), ferritina de 1032 (DE \pm 1315), mediana de proteína C reactiva 171 (DE \pm 136), VSG con 53 (DE \pm 27), niveles elevado de dímero D con una mediana de 4867 (DE \pm 9497) (Tabla 1)

Tabla 1. Características clínicas y demográficas.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	112	19	97	54,63	16,684
Peso	112	40,00	129,00	75,6804	15,54482
IMC	112	18,40	48,70	27,9902	5,64309
TAM	112	70,00	133,00	89,4464	12,47978
Temperatura	112	32,60	39,40	36,7679	,85025
Saturación O2	103	70,00	100,00	90,0485	5,52069
Leucocitos	112	,40	26,90	9,9759	5,63957
Neutrófilos	112	,10	25,10	8,4194	5,53031
Linfocitos	112	,00	9,00	1,0202	,93921

Hemoglobina	112	4,70	18,50	13,5893	3,07569
Plaquetas	112	3,00	505,00	246,4375	109,98794
Relación_Neutrófilo/Linfocito	112	,00	92,00	12,7411	14,62550
Glucosa	112	53,00	1065,00	164,7857	135,13793
Creatinina	112	,36	82,00	1,8723	7,69760
Colesterol	112	44,00	303,00	138,8036	47,43261
Trigliceridos	112	70,00	483,00	179,1429	78,31328
c-HDL	83	1	56	27,83	10,903
c-LDL	82	4	207	85,62	36,100
Albúmina	112	1,16	4,69	3,2793	,58005
Calcio corregido por albúmina	112	7,98	9,87	8,7523	,36834
ALT	112	7,00	277,00	44,9821	41,94784
AST	112	3,00	239,00	56,7054	47,99655
DHL	112	86,00	1172,00	403,3571	212,00331
CK	101	9,00	7337,00	256,3762	748,15103
Troponina I	85	,30	2884,00	92,7765	385,93045
BNP	45	10	2606	230,66	550,776
SO2	112	20,00	98,00	78,8719	17,05449
pO2	112	17,00	120,00	58,5830	20,96078
PaO2_FiO2	112	36,00	533,00	162,3571	94,95450
Fibrinogeno	112	115,00	1798,00	649,9643	268,57871
Vitamina D	112	,29	60,47	15,7433	8,81006
Ferritina	112	22,00	7500,00	1032,2500	1315,39271
PCR	112	1,30	684,00	171,8831	136,89648
VSG	81	5	126	53,42	27,076

Procalcitonina	108	,01	22,31	1,1394	3,35060
Dímero D	112	226,00	42240,00	4867,7143	9497,39719
HbA1C	30	6	17	9,29	3,358
N válido (por lista)	13				

Tabla 2. Comorbilidades.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Mujer	44	39,3	39,3	39,3
Hombre	68	60,7	60,7	100,0
Diabetes Mellitus	40	35,7	35,7	100,0
Enfermedad renal crónica	6	5,4	5,4	100,0
Insuficiencia hepática crónica	2	1,8	1,8	100,0
AA*	3	2,7	2,7	2,7
LLA**	2	1,8	1,8	4,5
LMC***	1	,9	,9	5,4
LNH****	2	1,8	1,8	7,1
Enfermedad pulmonar	5	4,5	4,5	100,0
Insuficiencia cardiaca crónica	5	4,5	4,5	100,0
Dx Oncologico	5	4,5	4,5	100,0

*Anemia aplásica **Leucemia linfoblástica aguda ***Leucemia mieloide crónica ****Linfoma No Hodgkin

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD Y MORTALIDAD DE LA POBLACIÓN

De acuerdo al desenlace de los pacientes, se encontró que, del total de la población observada, el 65.2% presentó alta por mejoría clínica, 25% presentó traslado a Unidad de Cuidados Intensivos y el 9.8% murió a causa del COVID-19. (Tabla 3)

Tabla 3. Desenlace

Motivo de egreso	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Alta	73	65,2	65,2	65,2
Defunción	11	9,8	9,8	75,0
Traslado a UCI	28	25,0	25,0	100,0
Total	112	100,0	100,0	

Se estratificó la gravedad de acuerdo a diferentes estelas clínicas de evaluación, de entre las cuales, se encontró que al utilizar la escala CALL Score, el 59% fue clase C y un 40.2% clase B, con riesgo de progresión a enfermedad crítica. La mortalidad se evaluó de acuerdo a la escala de APACHE II en donde se encontró 32.1% presentó una mortalidad del 15% y solo el 3.6% una mortalidad del 40% o más (Tablas 4 y 5)

Tabla 4. Riesgo CALL Score

Clase	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
B	45	40,2	40,2	40,2
C	67	59,8	59,8	100,0
Total	112	100,0	100,0	

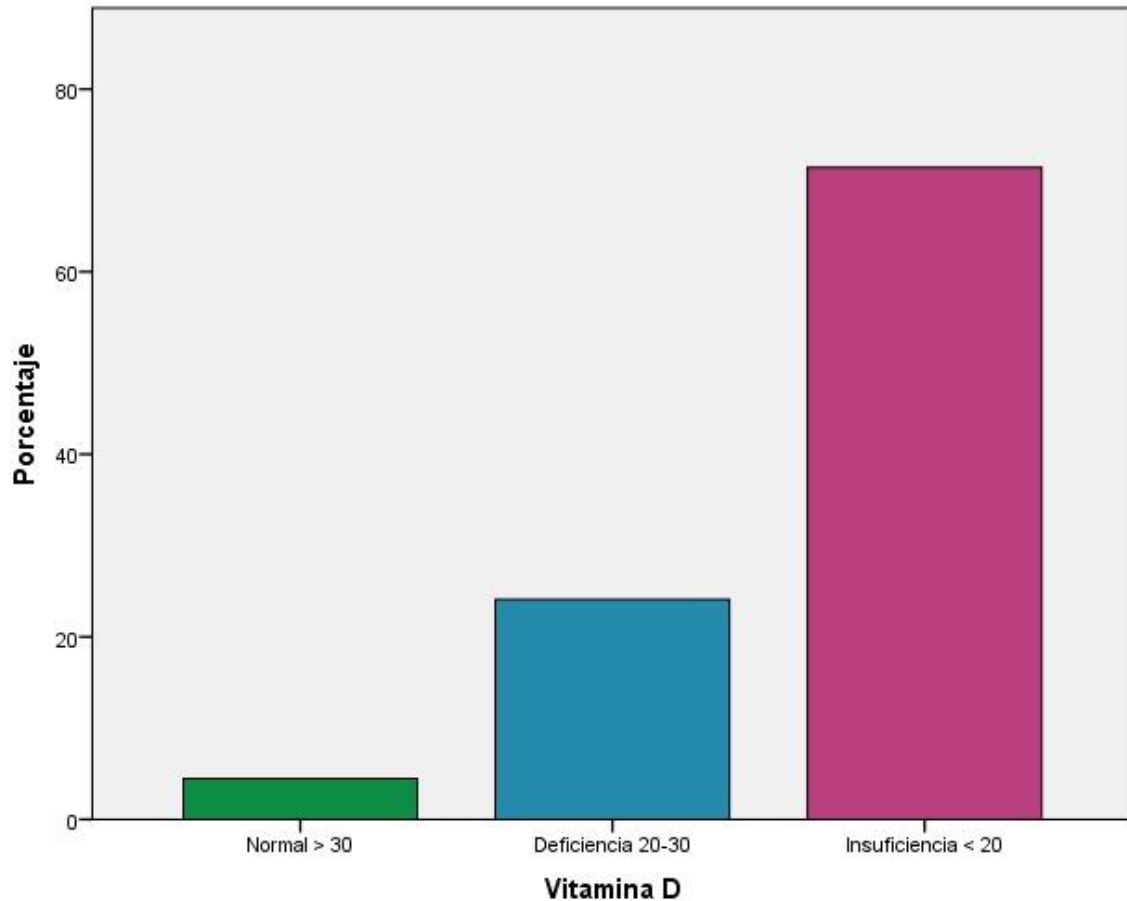
Tabla 5. Mortalidad por APACHE II

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Mortalidad	15	36	32,1	32,1	32,1
	25	15	13,4	13,4	45,5
	4	18	16,1	16,1	61,6
	40	4	3,6	3,6	65,2
	8	39	34,8	34,8	100,0
	Total	112	100,0	100,0	

ESTADO DE VITAMINA D EN LA POBLACIÓN

Se determinó el nivel sérico de vitamina D durante la hospitalización, en los primeros días de evolución clínica, todos los pacientes obtuvieron niveles de vitamina D, se categorizó el nivel de vitamina D de acuerdo a las guías clínicas de la sociedad Americana de Endocrinología, considerando, el nivel de suficiencia de vitamina D mayor a 30 ng/mL, tomando en cuenta que rangos menores a esta son considerados como insuficiencia (20 a 29 ng/mL) y menores a 20 ng/mL se considera deficiencia de vitamina D. En la población estudia se encontró una mediana de vitamina D sérica de 15.74 (DE±8.81), categorizando a la mediana de la población con rango de insuficiencia. (Tabla 1 y Figura 1)

Figura 1. Niveles de vitamina D



RELACIÓN DE LA VITAMINA D CON LA GRAVEDAD

Se realizó prueba T para muestras independientes teniendo como variable de agrupación al desenlace (alta o muerte) y como variable de prueba a la concentración de vitamina D asumiendo por prueba de Levene no significativa, varianzas iguales se obtuvo $p=0.158$ con diferencia de las medias 2.47 siendo no significativa. (Tablas 6 y 7)

Tabla 6. Estadísticas de grupo. Vitamina D y desenlace.

	Desenlace	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Vitamina D	Alta	73	16,6041	9,39981	1,10016
	Defunción	39	14,1321	7,43127	1,18996

Tabla 7. Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias					95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
Vit_D	Se asumen varianzas iguales	,551	,459	1,421	110	,158	2,47206	1,73943	-,97509	5,91921
	No se asumen varianzas iguales			1,525	94,346	,131	2,47206	1,62060	-,74553	5,68965

Se realizó prueba T para muestras independientes teniendo como variable de agrupación al riesgo de progresión de la enfermedad por escala COVID GRAM (alto o medio) y como variable de prueba a la concentración de vitamina D asumiendo por prueba de Levene no significativa, se asumen varianzas iguales, se obtuvo $p=0.213$ con diferencia de las medias 2.10 siendo no significativa. (Tablas 8 y 9)

Tabla 8. Estadísticas de grupo. Vitamina D y COVID GRAM.

	Riesgo_CG	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Vitamina D	ALTO	64	16,6439	9,56128	1,19516
	MEDIO	48	14,5425	7,62838	1,10106

Tabla 9. Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias					95% de intervalo de confianza de la diferencia	
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
Vit_D Se asumen varianzas iguales	,359	,550	1,252	110	,213	2,10141	1,67791	-1,22381	5,42662
No se asumen varianzas iguales			1,293	109,547	,199	2,10141	1,62504	-1,11918	5,32200

Se realizó prueba T para muestras independientes teniendo como variable de agrupación al riesgo de progresión de la enfermedad por escala NEWS 2 (alto o medio) y como variable de prueba a la concentración de vitamina D asumiendo por prueba de Levene no significativa, se asumen varianzas iguales, se obtuvo $p=0.846$ con diferencia de las medias -0.37 siendo no significativa. (Tablas 10 y 11)

Tabla 10. Estadísticas de grupo. Vitamina D y escala NEWS 2

	Riesgo_NW	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Vitamina D	ALTO	64	15,6883	8,25095	1,03137
	MEDIO	33	16,0597	10,10782	1,75955

Tabla 11. Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias					95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
Vit_D	Se asumen varianzas iguales	,003	,958	- ,194	95	,846	-,37142	1,91157	-4,16635	3,42352
	No se asumen varianzas iguales			- ,182	54,499	,856	-,37142	2,03954	-4,45959	3,71676

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que, de los 112 pacientes estudiados, 68 (60.7%) fueron hombres, con una mediana de edad de 54.63 (DE \pm 16.6). Dentro de las comorbilidades, el 35.7% presentó diabetes mellitus, 5.4% enfermedad renal crónica no terminal, 1.8% hepatopatía, 0.9% algún diagnóstico de enfermedad hematológica, 4.5% comorbilidad pulmonar, 4.5% insuficiencia cardiaca crónica, 4.5% con algún diagnóstico oncológico. Finalmente, el 42% de la población presentó antecedente de tabaquismo actual o suspendido. Dentro de toda la población estudiada, el 100% contó con RT PCR positiva para SARS CoV2, por lo que el total de la población se consideró como casos confirmados de COVID-19. Estos hallazgos concuerdan con algunos reportes internacionales, con predominio del género masculino, sin embargo, con una mediana de edad más joven. El nivel sérico de vitamina D en nuestra población obtuvo una mediana de 15.74 ng/mL, categorizándolo en rango de insuficiencia de vitamina D.

En un estudio retrospectivo realizado en Suiza en marzo-abril del 2020, se evaluó el nivel de vitamina D en pacientes adultos con infección por SARS CoV2, con RT PCR positiva. En los 107 pacientes evaluados, 54.2% fueron hombres, con una mediana de edad de 73 años, con niveles de vitamina D de 22.0 ng/mL, se incluyeron a 27 pacientes positivos para COVID-19, y 80 pacientes con resultado RT PCR negativo de los cuales 48.8% fueron hombres, con una mediana de vitamina D sérica de 24.6 ng/mL. Al estratificar la población por rango de edad, de 0-70 y mayores de 70 años, y prueba RT PCR positiva para SARS CoV2, se encontró que las concentraciones de vitamina D no fueron diferentes ($p=0.277$) dentro de los dos grupos. Sin embargo, en el análisis del grupo de mayor de 70 años, se encontró diferencia entre aquellos que contaban con prueba positiva, la cual fue significativamente menor 9.3 ng/mL comparado con el grupo mayor de 70 años con prueba RT PCR negativa de 23.1 ng/mL ($p=0.037$). Estos resultados sugieren que la deficiencia de vitamina D encontrada puede contribuir a mayor morbilidad de los pacientes en este rango de edad. (38)

Por otro lado, en un estudio observacional, realizado en Irán en mayo 2020, con pacientes adultos mayores de 18 años con prueba positiva RT PCR para SARS CoV2, y diagnóstico de COVID-19 por tomografía computada, se analizaron a 235 pacientes, se obtuvieron niveles de vitamina D documentado al momento de la hospitalización. El promedio de edad fue de 58.7 años y el 37.4% de los pacientes fueron mayores de 65 años, 67.2% de los pacientes tuvieron menos de 30 ng/mL de vitamina D. Al evaluar a aquellos con niveles séricos de vitamina D mayores de 30 ng/mL, se encontró que el estado de suficiencia se relacionó con menor riesgo de deterioro del estado de alerta ($p=0.004$) e hipoxia ($p=0.001$), comparado con aquellos con niveles menores a 30 ng/mL de vitamina D. Así mismo, se encontró que los niveles de PCR fueron menores (47 vs.177, $p=0.01$) y que el porcentaje de linfocitos fueron más altos (45 vs. 60% $p=0.03$) en aquellos pacientes con un estado

de suficiencia de vitamina D. Con un riesgo relativo de gravedad del 1.59 (IC 95% 1.05-2.41, $p=0.02$). En el análisis de mortalidad, se encontró que el 16.3% de los pacientes de 40 años o más murieron a causa de COVID-19, de estos, el 20% tenía niveles de vitamina D menor de 30 ng/mL mientras que solo el 9.7% de los que tenían más de 30ng/mL de vitamina D murieron ($p=0.04$). En este mismo estudio, en el modelo de regresión logística luego del ajuste de la edad, IMC, sexo, tabaquismo y comorbilidades, hubo una asociación independiente significativa entre la suficiencia de vitamina D ($p=0.01$) y menor IMC ($p=0.02$) con la disminución de la severidad de la enfermedad. Por lo que, se puede determinar que los niveles de vitamina D mayores a 30 ng/mL se asociaron con una disminución significativa de la severidad y de los resultados clínicos relacionados con COVID-19. (39)

Otro estudio retrospectivo de cohorte en España en marzo del 2020, se estudiaron a pacientes con COVID-19 y se midieron niveles de vitamina D séricos, al momento de la admisión, o con registro de los últimos 3 meses. Como desenlaces primarios, se consideraron muerte, admisión a UCI y requerimiento de oxígeno por cánula nasal. Se estudiaron a 1011 pacientes, de los cuales el 9% contaban con niveles de vitamina D disponibles, de estos el 39% presentó criterios de gravedad para COVID-19, los pacientes que mostraron deficiencia de vitamina D (56%) tuvieron mayor tendencia a presentar más admisiones hospitalarias (84% vs. 66% $p=0.051$) y tuvieron mayor incidencia de infección bacteriana (33% vs. 11%, $p=0.022$). No hubo significancia en la deficiencia de vitamina D con el desenlace primario (44% vs. 31%, $p=0.236$). Luego del ajuste por edad, género y obesidad, el OR para deficiencia de Vitamina D fue de 3.2 (IC 95% IC 0.9-11.4, $p=0.070$). En el análisis multivariado, la edad mayor de 75 años y el género masculino se asociaron mayormente con el desenlace primario (OR 10.4 IC 95% 2.0-54.8) comparado con los pacientes menores de 75 años $p= 0.006$; OR 6.2 (95% IC 2.0-19.5) $p=0.002$ respectivamente. En el análisis por subgrupos, los pacientes con el desenlace primario, fueron predominantemente hombres 80% comparado con los que no presentaron el desenlace primario 20%, ($p=0.001$) y tuvieron mayor frecuencia de deficiencia de vitamina D (100% vs. 43%, $p=0.002$). Los pacientes con deficiencia de vitamina D debajo de los 67 años (57%) fueron predominantemente hombres (48% vs. 18%, $p=0.48$) y tuvieron mayor frecuencia de eventos adversos (43% vs. 6%, $p=0.008$). Finalmente, en los marcadores bioquímicos se encontró menor mediana de linfocitos (0.7 vs. 1.5 x 10⁶/mL) y mayor elevación de dímero D (1359 vs. 596 ng/mL), PCR (13 vs. 2 mg/dL), lactato deshidrogenasa (669 vs. 410 U/L, todos con p significativa <0.01). Por otro lado, los pacientes mayores de 67 años con deficiencia de vitamina D no mostraron diferencias significativas en ninguno de los eventos adversos. En este estudio se mostró una asociación en el límite de la significancia estadística de la deficiencia de vitamina D con la enfermedad grave por COVID-19, sin embargo, encontraron una interacción significativa con la edad, indicando que la deficiencia de vitamina D está más asociada con resultados negativos sobre todo en pacientes más jóvenes. así como con el género masculino

que al igual que en los pacientes jóvenes mostró mayor asociación con eventos adversos. (40)

En un estudio de casos y controles realizado en China en febrero-marzo del 2020, se evaluó la relación entre el nivel sérico de vitamina D y la infección por COVID-19 y su gravedad. Se evaluaron a 80 controles sanos y 62 pacientes diagnosticados con COVID-19. Los casos se clasificaron en enfermedad asintomática, leve/moderada y grave/crítica. Se encontró que los casos graves/críticos de COVID-19 eran significativamente mayores y tenían porcentajes más altos de comorbilidad (insuficiencia renal) en comparación con los casos leves. La concentración sérica de vitamina D en el paciente con COVID-19 fue mucho más baja que en el control sano. Y el nivel de vitamina D fue el más bajo en los casos graves/críticos, en comparación con los casos leves. Además, se encontraron tasas significativamente más altas de deficiencia de vitamina D en los casos de COVID-19 (41,9%) en comparación con los controles sanos (11,1%). Y la deficiencia de vitamina D fue mayor en los casos graves/críticos (80%), en comparación con los casos leves (36%). En este estudio, se encontró un umbral potencial de vitamina D de 41,19 nmol / L para proteger contra COVID-19. Por lo que, los ancianos y las personas con comorbilidades fueron más susceptibles a la infección grave por COVID-19 y la deficiencia de vitamina D fue un factor de riesgo para COVID-19, especialmente para casos graves/críticos. (41)

En un estudio de cohorte retrospectivo en marzo-abril 2020, en pacientes de 65 años o más que presentaban síntomas compatibles con COVID-19 (n = 105), se evaluaron niveles de vitamina D durante la enfermedad aguda, en el brazo positivo para COVID-19 (n = 70) se subdividió en grupos deficientes en vitamina D (≤ 30 nmol / L) (n = 39) y grupos repetidos (n = 35). El brazo COVID-19 positivo demostró un nivel medio de vitamina D sérico más bajo de 27 nmol / L (IQR = 20-47 nmol / L) en comparación con el brazo COVID-19 negativo, con un nivel medio de 52 nmol / L (IQR = 31,5–71,5 nmol / L) ($p=0,0008$). Entre los pacientes con deficiencia de vitamina D, hubo un nivel máximo de dímero D más alto (1914,00 $\mu\text{gFEU} / \text{L}$ frente a 1268,00 $\mu\text{gFEU} / \text{L}$) ($p = 0,034$) y una mayor incidencia de apoyo a la Ventilación no invasiva. No se observó un aumento de la mortalidad entre los grupos. Por lo que, los adultos mayores con deficiencia de vitamina D y COVID-19 pueden presentar peores resultados de morbilidad. El estado de vitamina D puede ser un pronóstico útil.(42)

Muchos de estos estudios proponen que existe una relación directa entre los niveles bajos de vitamina D por debajo del rango de suficiencia y los peores desenlaces clínicos en la evolución del COVID-19, definidas por mayor morbimortalidad en los pacientes hospitalizados. Muchas teorías se han descrito para tratar de explicar dichas observaciones, por lo que se ha mencionado que el efecto antiinflamatorio de la vitamina D se puede explicar por el rol protector de este en contra de la sobre estimulación del sistema inmune en respuesta a la infección viral. (43) Sin embargo, aún se requieren más estudios, para poder determinar dicha asociación, y en ese

caso, realizar ensayos clínicos para determinar el beneficio de la suplementación y/o tratamiento en este contexto clínico.

CONCLUSIONES

En conclusión, este estudio demostró que en la población con infección por SARS CoV2, presentó insuficiencia de vitamina D, asociado a mayor estado de inflamación, sin embargo, por este estudio no se logró determinar el grado de asociación entre el nivel de vitamina D y la gravedad de la enfermedad, por las limitantes propias del tipo de estudio. A pesar de ello, es evidente que la población presente niveles bajos de vitamina D y que la tendencia indica que la deficiencia y/o insuficiencia de la misma, podría estar relacionada con el peor pronóstico y/o desenlaces clínicos no favorables, aumentado así la morbi-mortalidad de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020 Apr;87(4):281–6.
2. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020 Apr;76:71–6.
3. Asia S. Coronavirus disease. 2020;(June).
4. DeLuccia R, Clegg D, Sukumar D. The implications of vitamin D deficiency on COVID-19 for at-risk populations. *Nutr Rev.* 2020 Sep;
5. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr;382(18):1708–20.
6. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623.
7. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Apr;
8. Yu C, Lei Q, Li W, Wang X, Liu W, Fan X, et al. Clinical Characteristics, Associated Factors, and Predicting COVID-19 Mortality Risk: A Retrospective Study in Wuhan, China. *Am J Prev Med.* 2020 May;
9. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 7, *Frontiers in medicine.* 2020. p. 301.
10. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020 Apr;369:m1328.
11. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr;
12. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020 May;
13. Tirkkonen J, Karlsson S, Skrifvars MB. National early warning score (NEWS) and the new alternative SpO₂ scale during rapid response team reviews: a prospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2019 Dec;27(1):111.

14. Jang JG, Hur J, Hong KS, Lee W, Ahn JH. Prognostic Accuracy of the SIRS, qSOFA, and NEWS for Early Detection of Clinical Deterioration in SARS-CoV-2 Infected Patients. *J Korean Med Sci.* 2020 Jun;35(25):e234.
15. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest.* 2005 May;35(5):290–304.
16. Dhaliwal R, Mikhail M, Feuerman M, Aloia JF. The vitamin d dose response in obesity. *Endocr Pract.* 2014 Dec;20(12):1258–64.
17. Kassi EN, Stavropoulos S, Kokkoris P, Galanos A, Moutsatsou P, Dimas C, et al. Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males. *Hormones (Athens).* 2015;14(2):245–50.
18. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2020 May;1–4.
19. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients.* 2015 May;7(6):4240–70.
20. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016 Jan;96(1):365–408.
21. Chung C, Silwal P, Kim I, Modlin RL, Jo E-K. Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw.* 2020 Apr;20(2):e12.
22. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun.* 2017 Dec;85:78–97.
23. Herr C, Shaykhiev R, Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther.* 2007 Sep;7(9):1449–61.
24. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System – Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. 2020;
25. Martínez-Moreno J, Hernandez JC, Urcuqui-Inchima S. Effect of high doses of vitamin D supplementation on dengue virus replication, Toll-like receptor expression, and cytokine profiles on dendritic cells. *Mol Cell Biochem.* 2020 Jan;464(1–2):169–80.
26. Siddiqui M, Manansala JS, Abdulrahman HA, Nasrallah GK, Smatti MK, Younes N, et al. Immune Modulatory Effects of Vitamin D on Viral Infections. *Nutrients.* 2020 Sep;12(9).
27. Wei R, Christakos S. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients.* 2015 Sep;7(10):8251–60.
28. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin*

Viol. 2011 Mar;50(3):194–200.

29. Musavi H, Abazari O, Barartabar Z, Kalaki-Jouybari F, Hemmati-Dinarvand M, Esmaeili P, et al. The benefits of Vitamin D in the COVID-19 pandemic: biochemical and immunological mechanisms. *Arch Physiol Biochem*. 2020 Oct;1–9.
30. Hansdottir S, Monick MM. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitam Horm*. 2011;86:217–37.
31. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010 May;91(5):1255–60.
32. Hope-Simpson RE. The role of season in the epidemiology of influenza. *J Hyg (Lond)*. 1981 Feb;86(1):35–47.
33. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006 Dec;134(6):1129–40.
34. Hu Y-C, Wang W-W, Jiang W-Y, Li C-Q, Guo J-C, Xun Y-H. Low vitamin D levels are associated with high viral loads in patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019 Jun;19(1):84.
35. Currie SM, Findlay EG, McHugh BJ, Mackellar A, Man T, Macmillan D, et al. The human cathelicidin LL-37 has antiviral activity against respiratory syncytial virus. *PLoS One*. 2013;8(8):e73659.
36. Gui B, Chen Q, Hu C, Zhu C, He G. Effects of calcitriol (1, 25-dihydroxy-vitamin D3) on the inflammatory response induced by H9N2 influenza virus infection in human lung A549 epithelial cells and in mice. *Virol J*. 2017 Jan;14(1):10.
37. Bucak IH, Ozturk AB, Almis H, Cevik MÖ, Tekin M, Konca Ç, et al. Is there a relationship between low vitamin D and rotaviral diarrhea? *Pediatr Int*. 2016 Apr;58(4):270–3.
38. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020 May;12(5).
39. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239799.
40. Macaya F, Espejo Paeres C, Valls A, Fernández-Ortiz A, González Del Castillo J, Martín-Sánchez FJ, et al. Interaction between age and vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection. *Nutr Hosp*. 2020 Oct;37(5):1039–42.

41. Ye K, Tang F, Liao X, Shaw BA, Deng M, Huang G, et al. Does Serum Vitamin D Level Affect COVID-19 Infection and Its Severity?-A Case-Control Study. *J Am Coll Nutr.* 2020 Oct;1–8.
42. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van Den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J.* 2020 Aug;
43. Hoong CWS, Huilin K, Cho S, Aravamudan VM, Lin JHX. Are Adequate Vitamin D Levels Helpful in Fighting COVID-19? A Look at the Evidence. *Horm Metab Res.* 2020 Sep;

ANEXOS

Tablas desglosadas de características clínicas.

Tabla 12. Sexo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válid o	MUJER	44	39,3	39,3	39,3
	HOMBRE	68	60,7	60,7	100,0
	Total	112	100,0	100,0	

Tabla 13. Diabetes Mellitus

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	72	64,3	64,3	64,3
	DM	40	35,7	35,7	100,0
	Total	112	100,0	100,0	

Tabla 14. Enfermedad Renal Crónica

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	106	94,6	94,6	94,6
	ERC	6	5,4	5,4	100,0
	Total	112	100,0	100,0	

Tabla 15. Insuficiencia hepática crónica

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	110	98,2	98,2	98,2
Insuficiencia hepática crónica	2	1,8	1,8	100,0
Total	112	100,0	100,0	

Tabla 16. Tabaquismo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido No	65	58,0	58,0	58,0
SI	47	42,0	42,0	100,0
Total	112	100,0	100,0	

Tabla 17. Enfermedad Hematológica

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Anemia aplásica	3	2,7	2,7	2,7
Leucemia Linfoide aguda	2	1,8	1,8	4,5
Leucemia mieloide crónica	1	,9	,9	5,4
Linfoma No Hodgkin	2	1,8	1,8	7,1
	103	92,0	92,0	99,1
	1	,9	,9	100,0
Total	112	100,0	100,0	

Tabla 18. Enfermedad Pulmonar

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Negado	107	95,5	95,5	95,5
	Enf Pulmonar	5	4,5	4,5	100,0
	Total	112	100,0	100,0	

Tabla 19. Insuficiencia cardiaca congestiva

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Negado	107	95,5	95,5	95,5
	ICC	5	4,5	4,5	100,0
	Total	112	100,0	100,0	

Tabla 20. Diagnóstico oncológico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Negado	107	95,5	95,5	95,5
	Dx Oncologico	5	4,5	4,5	100,0
	Total	112	100,0	100,0	

Tabla 21. Clase PSI

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	II	7	6,3	6,3	6,3
	III	24	21,4	21,4	27,7
	IV	56	50,0	50,0	77,7
	V	25	22,3	22,3	100,0
	Total	112	100,0	100,0	