

NIVEL DE VITAMINA D TOTAL Y SU RELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN EN COVID-19



CORDONE, MARÍA ANTONELLA¹

TUTORES:

Ghelfi, Albertina María²

Kilstein, Jorge Guillermo³

HOSPITAL ESCUELA EVA PERÓN

AÑO 2024



¹CORDONE, MARÍA ANTONELLA

- Médica.
- Médica Residente de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina. Año 2019-2022
- Alumna becaria de la Carrera de Postgrado Universitario de Especialización en Clínica Médica, Universidad Nacional de Rosario. Año 2019-2022
- Médica Residente de Gastroenterología del Hospital Provincial del Centenario, Santa Fe, Argentina. Año 2022-2024

²GHELFI, ALBERTINA MARÍA

- Médica Especialista Universitaria en Clínica Médica.
- Profesora Asociada de Diseño de Investigaciones Biomédicas. Universidad Abierta Interamericana, Rosario, Argentina.
- Tutora de Residentes de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina (Universidad Nacional de Rosario).
- Docente Estable y Evaluadora de Trabajos Finales. Carrera de Postgrado Universitario de Especialización en Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario, Argentina.
- Presidenta de la Asociación de Hipertensión Arterial de Rosario.
- Coordinadora del Grupo de Hipertensión Arterial en la Mujer, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial.

³KILSTEIN, JORGE GUILLERMO

- Médico Especialista Universitario en Clínica Médica.
- Jefe de Trabajos Prácticos de la Segunda Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, Universidad Nacional de Rosario, Argentina.
- Instructor de Residentes de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina (Universidad Nacional de Rosario).
- Docente Estable y Evaluador de Trabajos Finales. Carrera de Postgrado Universitario de Especialización en Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario. Argentina.
- Jefe de Servicio de Clínica Médica, Sanatorio Americano, Rosario, Argentina.
- Director de la Sede Regional Rosario de la Carrera de Medicina, Universidad Abierta Interamericana, Rosario, Argentina.
- Miembro de la Asociación de Medicina Interna de Rosario.

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABREVIATURAS.....	4
I. INTRODUCCIÓN	5
II. OBJETIVOS	7
III. MATERIAL Y MÉTODOS	8
III.1). DISEÑO.....	8
III.2). POBLACIÓN.....	8
III.3). TIPO DE MUESTREO.....	8
III.4). CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA:	8
III.4) a). Criterios de Inclusión:	8
III.4) b). Criterios de Exclusión:	8
III.5). DEFINICIONES:	8
III.6). INSTRUMENTOS Y MÉTODOS.....	9
III.7). ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	10
III.8). CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	10
IV. RESULTADOS.....	11
IV.1). Características de la muestra.....	11
IV.2). Análisis Bivariado	12
V. DISCUSIÓN	15
VI. CONCLUSIONES.....	21
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	22

RESUMEN

Introducción. A fines de 2019, un nuevo coronavirus se propagó rápidamente por todo el mundo, lo que resultó en una pandemia mundial. El virus fue designado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y causó la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Esta ha provocado entre 2019 y 2021 un aumento repentino y sustancial de hospitalizaciones por neumonía. Se ha planteado que el desarrollo de escenarios graves en la COVID-19 sería consecuencia de un estado hiperinflamatorio ligado a una tormenta de citoquinas, pero poco se conocía en ese entonces sobre los factores que influían en la proporción de dicha respuesta. En este sentido la vitamina D (Vit-D) presenta, entre otras, funciones inmunomoduladoras. A partir de este concepto es que se planteó evaluar que impacto tenían los niveles de Vit-D sobre la evolución clínica en la COVID-19.

Objetivos. Analizar la relación entre el valor de Vit-D al ingreso y los siguientes resultados: Desarrollo de complicaciones intrahospitalarias (CIH), ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), requerimiento de vasoactivos (VA), necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y muerte.

Material y Métodos. Estudio analítico, observacional, de cohorte retrospectivas. Incluyó pacientes COVID-19 internados consecutivamente por enfermedad moderada-severa, en Clínica Médica del de un Hospital de tercer nivel de la Provincia de Santa Fe, Argentina; del 01/08/20 al 15/11/20. Las variables cualitativas se expresan como valores absolutos y porcentuales; las cuantitativas asimétricas como medianas y rango intercuartilo (Q3-Q1) y las cuantitativas simétricas como media y desvío estándar (\pm). Se compararon medias con U de Mann Whitney en caso de distribuciones asimétricas y con la prueba t de Student en caso de distribuciones simétricas. Se compararon proporciones con X² o test de Fisher. Se asumió significativa $p < 0,05$. Se calculó Odds ratio (OR) e intervalo de confianza 95% (IC).

Resultados. Incluyo 236 sujetos, entre estos se dosó Vit-D al ingreso en 74; 62.2% fueron hombres. La edad fue 51 ± 12.6 años (mín. 19; máx. 90). Internación: mediana de 8 días (13-3). El 33.8% desarrolló CIH: SDRA=17, infección nosocomial=15, TEP=3, neumomediastino= 3. El 24.3% ingresó a UCI, 18.9% requirió ARM y VA. El 20.3% falleció. La mediana de Vit-D fue 14 (22.5-9.9). No se observaron diferencias de Vit-D en relación con el desarrollo de CIH, UCI, ARM, SDRA, NIH ni desenlace muerte. La relación con CIH infecciosa fue $p=0.059$. Al categorizar los déficits en los 3 grupos: deficiencia (<20 ng/ml) =70.3%; insuficiencia (20-30 ng/ml) =18.9% y suficiencia (>30 ng/ml) =10.8%. El presentar CIH implicó mayor estancia hospitalaria 14 (19-10) vs. 5 (9-2.5) días ($p < 0.0001$).

Conclusiones. No se halló relación estadísticamente significativa entre los niveles de Vit-D y el desarrollo de CIH, ingreso a UCI, requerimiento de VA y ARM ni con la muerte en pacientes con COVID-19 moderado-severo. Los bajos niveles de Vit-D en la población evaluada (<30 ng/ml) se observaron con una frecuencia cercana del 90%.

PALABRAS CLAVE

COVID-19; COMPLICACIONES; VITAMINA D.

ABREVIATURAS

ACV: Accidente cerebro vascular.

ARM: Asistencia respiratoria mecánica invasiva.

ATS/IDSA: American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America

CIH: Complicación intrahospitalaria.

COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ECA: Enzima convertidora de angiotensina

ECA2: Enzima convertidora de angiotensina 2

ERC: Enfermedad renal crónica

FNT: Factor de necrosis tumoral.

HTA: Hipertensión arterial.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IL-1: Interleuquina 1; IL-6: Interleuquina 6; IL-12: Interleuquina 12

IRA: Insuficiencia renal aguda.

NIH: neumonía intrahospitalaria.

SARS-CoV-2: Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Vit-D: Vitamina D

VA: Vasoactivos.

I. INTRODUCCIÓN

El coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) es el responsable de una nueva entidad denominada Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). La misma produce un gran espectro de signos y síntomas, con distintos niveles de gravedad. Su máxima expresión se ve representada por el desarrollo de neumonías asociadas al síndrome respiratorio agudo severo, miopericarditis, arritmias, eventos tromboembólicos, sepsis y falla multiorgánica¹⁻⁵.

La tasa de letalidad notificada en todos los países, entornos y grupos de edad es muy variable, oscilando entre el 0,5% y el 10%.⁶ En un registro multicéntrico local que incluyó personas adultas internadas por COVID-19 en varias provincias de la República Argentina la mortalidad hospitalaria global fue del 12.3%⁷.

Existen datos certeros que relacionan el desarrollo estos graves escenarios con el aumento desmedido de citoquinas pro-inflamatorias, como la interleucina IL-1, IL-6, IL-12 y el factor de necrosis tumoral α (TNF α). Las mismas se encuentran comúnmente involucradas en la respuesta inflamatoria-inmunológica desatada por una infección, sin embargo, se desconoce qué factores influyen para que la proporción y severidad de esta respuesta evolucione a formas descontroladas en COVID-19⁸.

La vitamina D (Vit-D) presenta, entre otras funciones, capacidad inmunomoduladora y anti-infecciosa, producto de su actividad en las barreras intracelulares de la inmunidad innata y adaptativa. La misma podría actuar mediante efecto directo o indirecto sobre diferentes poblaciones de linfocitos, favoreciendo la proliferación de células T regulatorias y T helper 2, promoviendo así una mayor expresión de citoquinas antiinflamatorias como IL4, IL-5, IL-9 e IL-13. En contrapartida, actúa inhibiendo la proliferación de los linfocitos T helper 1 y T helper 17; reduciendo la producción de sus citoquinas y quimioquinas proinflamatorias como IL-2, IL-17 e IL-21, así como IFN- γ , TNF α ⁹.

Finalmente, diversos estudios concuerdan en que la Vit-D estimula la síntesis de péptidos antimicrobianos, protege la integridad epitelial, reduce la respuesta inflamatoria y modifica la relación entre ECA y ECA2 al incrementar la expresión de ECA2. La Vit-D podría actuar aquí como inhibidor de la entrada del virus al interactuar con el receptor de la ECA2 y la proteína S del virus^{10,11}

La valuación de los niveles medios de Vit-D en la población han evidenciado un déficit mayor al 50%, como producto de la urbanización, de la poca exposición al sol (ya sea en tiempo o en superficie expuesta) y de la alimentación deficiente¹².

Por lo antedicho, se ha planteado interés en el papel de la vitamina D como facilitador de la respuesta inmune innata y adaptativa durante la infección por SARS-CoV-2.

Estudios multicéntricos retrospectivos han expuesto que pacientes con COVID-19 y déficit de Vit-D presentaban peor evolución.¹³⁻¹⁵ Sin embargo, un reciente ensayo clínico multicéntrico aleatorizado doble ciego y controlado con placebo en 17 Hospitales de Argentina, llevado a cabo entre agosto 2020 y junio 2021 demostró que la suplementación con una dosis única y elevada de vitamina D3 al ingreso de los pacientes hospitalizados con COVID-19 de leve a moderada no previno el empeoramiento respiratorio en comparación con placebo. Además, no hubo efectos significativos en la duración de la estancia hospitalaria ni en otros resultados.¹⁶

Dada las disimilitudes observadas en las diferentes experiencias respecto al comportamiento clínico del COVID-19 ligado a los niveles de Vit-D y de la importancia de evaluar estos procesos hacia el interior de las poblaciones donde se desempeña la labor asistencial cotidiana, en contexto de sus características étnicas, culturales, sociales y nutricionales es que nos propusimos realizar este trabajo en nuestro hospital.

II. OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

- Analizar la relación entre el valor de Vit-D al ingreso y los siguientes resultados: desarrollo de complicaciones intrahospitalarias (CIH); ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), requerimiento de vasoactivos (VA), necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y muerte.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar la relación entre el valor de Vit-D al ingreso y los antecedentes personales.
- Correlacionar el valor de Vit-D al ingreso con los días de estancia hospitalaria.
- Describir el nivel de Vit-D total exhibido al momento de ingreso de pacientes internados por COVID-19 moderado-severo en nuestro medio.
- Describir la frecuencia y severidad del déficit observado.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1). DISEÑO.

Estudio descriptivo y analítico, observacional; de tipo cohortes retrospectivas; que incluyó pacientes ingresados consecutivamente por COVID-19 moderado-severo, en el área de cuidados intermedios de Clínica Médica de un Hospital de tercer nivel de la Provincia de Santa Fe, Argentina; en el período de tiempo comprendido entre el 01/08/20 y el 15/11/20.

III.2). POBLACIÓN.

Pacientes internados por COVID-19 moderado o severo, que no presentaran criterios para ingreso inmediato a UCI en el momento de incorporación del estudio.

III.3). TIPO DE MUESTREO.

Muestreo consecutivo de tipo no probabilístico por conveniencia.

III.4). CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA:

III.4) a). Criterios de Inclusión:

- Ambos sexos, con edad ≥ 15 años
- Infección por SARS-CoV-2 confirmada por reacción en cadena de polimerasa (PCR) en muestra de secreción respiratoria obtenida por hisopado nasofaríngeo.
- Internación a causa de COVID-19 moderada-severa que no presentaran criterio de ingreso inmediato a UCI por necesidad de ARM invasiva o soporte con drogas vasoactivas (es decir, al menos 1 de los 2 criterios mayores de severidad de la ATS/IDSA).
- Determinación de Vit-D en el primer laboratorio al ingreso.

III.4) b). Criterios de Exclusión:

- Criterios de ingreso inmediato a UCI tras valoración clínica inicial.
- Imposibilidad de recabar los datos necesarios para confección de la base de datos.

III.5). DEFINICIONES:

Criterios American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA):

Mayores: necesidad de ARM invasiva o shock séptico. *Menores:* taquipnea ≥ 30 /minuto, temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$, hipotensión arterial $\leq 100/60$ mmHg con necesidad de fluidoterapia agresiva, presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PAFI) < 250 , urea > 42 mg/dl, leucopenia $< 4.000/\text{mm}^3$, plaquetopenia $< 100.000/\text{mm}^3$, confusión, infiltrados multilobulares¹⁷ Cabe destacar que, si el paciente cumplía al menos 1 de 2 de los criterios

mayores al momento de la evaluación inicial, se consideró un paciente con ingreso primario a UCI y no se incluyó en el estudio.

COVID-19 moderada: pacientes ≥ 60 años, con una o más comorbilidades, inmunosupresión, radiografía de tórax con compromiso bilateral, saturación de oxígeno $\leq 95\%$ a aire ambiente (0.21), ausencia de criterios ATS/IDSA¹⁷

COVID-19 severa: cuadros clínicos que cumplieran 1 de 2 criterios mayores, o 3 criterios menores de ATS/IDSA¹⁷

Complicación Intra-Hospitalaria (CIH): Se definieron como el desarrollo de los siguientes eventos adversos durante la estancia hospitalarias: infección nosocomial (neumonía intrahospitalaria, infección urinaria intrahospitalaria, infección asociada a catéter y bacteriemia a punto de partida intrahospitalario incierto), síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), tromboembolismo pulmonar (TEP), infarto agudo de miocardio (IAM), miocarditis (MCD), neumomediastino (NMD), neumotórax (NMT), insuficiencia renal aguda (IRA), stroke, rabdomiólisis.

Necesidad de ingreso a Unidad de Cuidados Críticos (UCI): Pacientes que luego de cursar internación a cargo del Servicio de Clínica Médica, por mala evolución, debieron ingresar a UCI para recibir VA o ARM por cumplir uno o ambos criterios de severidad de la ATS/IDSA, o por desarrollo de otras CIH.

Vasoactivos: Paciente con necesidad de infusión endovenosa de adrenalina, noradrenalina, dopamina o dobutamina para sostén hemodinámico.

Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM): Necesidad de intubación orotraqueal y vinculación a ARM invasiva. Al tratarse de un trabajo retrospectivo se identificó puntualmente qué pacientes fueron vinculados, sin tomarse un criterio de referencia para proceder a la misma. La indicación estuvo supeditada al médico tratante del caso en el momento dado.

Suficiencia de Vitamina D: Determinación de 25-(OH)-D > 30 ng/ml^{18,19}.

Insuficiencia de Vitamina D: Determinación de 25-(OH)-D de 20-30 ng/ml^{18,19}.

Deficiencia de Vitamina D: Determinación de 25-(OH)-D por < 20 ng/ml^{18,19}.

Linfopenia: Recuento absoluto de linfocitos por debajo $< 1250/mm^3$ ^{18,19}

III.6). INSTRUMENTOS Y MÉTODOS.

Intervenciones. Se realizó identificación de casos con diagnóstico COVID-19 moderado o severo al momento de ingreso utilizando la base de datos estadística interna de

Clínica Médica. Se realizó revisión de todas las historias clínicas, recolectando los datos necesarios para conformación de las variables establecidas.

Variables. Se determinó: edad, sexo, antecedentes patológicos. Se recolectaron los valores de Vitamina D total en la primera extracción sanguínea realizada al ingreso hospitalario (primeras 24 horas). Se realizó revisión retrospectiva de la evolución de cada paciente determinando: desarrollo de CIH, tipo de CIH, ingreso a UCI, vinculación a ARM invasiva y muerte.

III.7). ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se analizaron los datos utilizando SPSS para Windows. Las variables cualitativas se expresaron como valores absolutos y porcentuales, las variables cuantitativas de distribución simétrica como medias y desvíos estándar (\pm), y las cuantitativas de distribución asimétrica como medianas y rango intercuartil (Q3-Q1). Las medias de 2 grupos se compararon con prueba de la t de Student de medidas independientes o con prueba de la U de Mann-Whitney, en función de la distribución normal (Gaussiana) o anormal (no Gaussiana) de la variable. Para la comparación de proporciones se emplearon la prueba de χ^2 de tendencia lineal o la prueba exacta de Fisher, dependiendo del tamaño muestral de los grupos. En todos los casos se consideró significativa una diferencia cuyo valor de p asociado a la prueba de contraste fuera $<0,05$. El riesgo se calculó utilizando la medida de OR con IC95%.

Para realización del análisis multivariado se emplearon variables con asociación estadística $p<0,05$ con CIH, ARM, UCI o muerte al análisis bivariado. Se construyó el modelo en base a regresión logística binaria, en vistas del establecimiento de variables dependientes de tipo categóricas, utilizando el método introducir para incorporación de las mismas.

Se calcularon correlaciones (r) según Pearson o Spearman, dependiendo de la distribución de la muestra.

III.8). CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para la investigación médica que involucra a participantes humanos. En todos los casos se garantizó el resguardo del apellido, nombre y número de documento nacional de identidad. Se obtuvo el aval del Comité de Docencia e Investigación institucional.

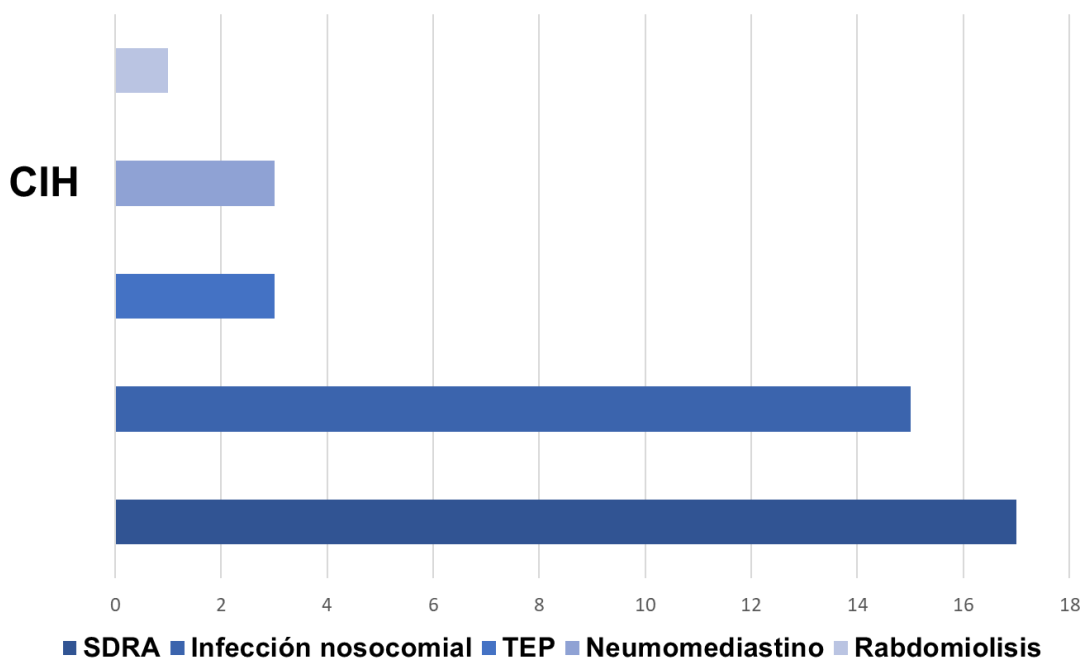
IV. RESULTADOS

IV.1). Características de la muestra.

Se reclutaron 236 sujetos en el período de tiempo contemplado, entre estos, se dosó Vit-D al ingreso en 74 pacientes. El 62.2% fueron hombres, la edad media fue 51 ± 12.6 años (mín. 19; máx. 90). La mediana de días de internación fue de 8 días (13-3). Se observaron los siguientes antecedentes patológicos: hipertensión arterial (HTA) 32.4%, diabetes mellitus (DM) 28.4%, obesidad 20.3%, dislipemia (DLP) 14.9%, enfermedad renal crónica (ERC) 6.8%, asma 8.1%, enfermedad cardiovascular previa 4.1%, neoplasia 4.1%, enfermedad autoinmune 4.1%, VIH 4.1%, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 2.7%. Respecto de los hábitos se observó: tabaquismo 9.5%, etilismo 1.4%.

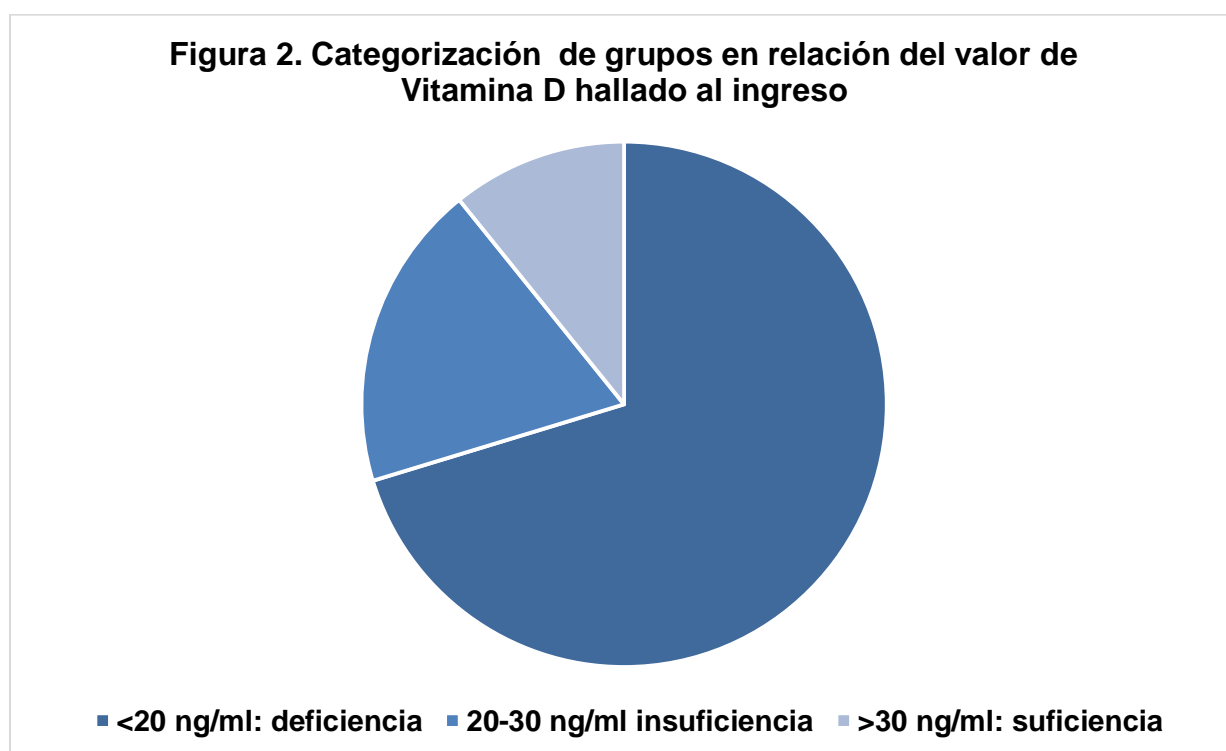
Hubo 25 (33.8%) de los 74 pacientes que desarrollaron CIH. Entre estas, las más frecuentemente observadas fueron SDRA $n=17$ y la infección nosocomial $n=15$ pacientes; el resto de las CIH pueden observarse en la Figura 1; destacando que un paciente podía presentar más de una CIH en simultáneo. En el grupo de infección nosocomial, la entidad más frecuente fue fiebre de foco incierto $n=7$, seguido de neumonía intrahospitalaria (NIH) $n=5$, bacteriemia $n=3$.

Figura 1. Frecuencia de CIH observadas en la muestra



Del total de pacientes incluidos de la n total del estudio, 18 (24.3%) ingresaron a UCI, 14 (18.9%) requirieron ARM y VA. La n final de pacientes fallecidos fue de 15 (20.3%).

La mediana de Vit-D fue 14.4 (22.5-9.9) ng/ml. La frecuencia de categorización para cada nivel fue: deficiencia (<20 ng/ml) = 52 (70.3%); insuficiencia (20-30 ng/ml) = 14 (18.9%) y suficiencia (>30 ng/ml) = 8 (10.8%). Figura 2.



IV.2). Análisis Bivariado.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de Vit-D y los antecedentes patológicos recabados, la necesidad de cuidados en UCI, el requerimiento de ARM ni VA, ni con la muerte.

El valor de Vit-D determinado al ingreso no se relacionó con el desarrollo de CIH globales durante la internación [11.7 (17.3-7.8) ng/ml vs. 16.2 (23.7-11.2) ng/ml; $p=0.062$].

Al realizar el mismo análisis valorando el nivel en base al desarrollo o no de CIH infecciosas, se observó: Con CIH infecciosa=12 (16-7) ng/ml vs. Grupo sin CIH infecciosa=16

(24-11) ng/ml; $p=0.059$. Figura 3. Tampoco se halló relación estadísticamente significativa entre los valores de Vit D y CIH infecciosas específicas como la NIH.

Al clasificar los niveles de Vit-D por categorías, como deficiencia (<20 ng/ml), insuficiencia (20-30 ng/ml) y suficiencia (>30 ng/ml) se observó:

- Desarrollo de CIH globales: Deficiencia (21 de 52), insuficiencia (1 de 14) suficiencia (3 de 8); $p= 0.064$
- CIH infecciosas: Deficiencia 13 de 52; insuficiencia 2 de 14 suficiencia 0 de 8 $p= 0.216$

El presentar CIH implicó mayor estancia hospitalaria 14 (19-10) vs. 5 (9-2.5) días ($p<0.0001$). Figura 4. Sin embargo, al correlacionar el valor de Vit-D al ingreso con los días totales de estancia hospitalaria no se hallaron valores estadísticamente significativos ($p=0.770$; $r=+0.035$)

Figura 3. Comparación de niveles de Vitamina D (ng/dl) en base al desarrollo de CIH infecciosa.

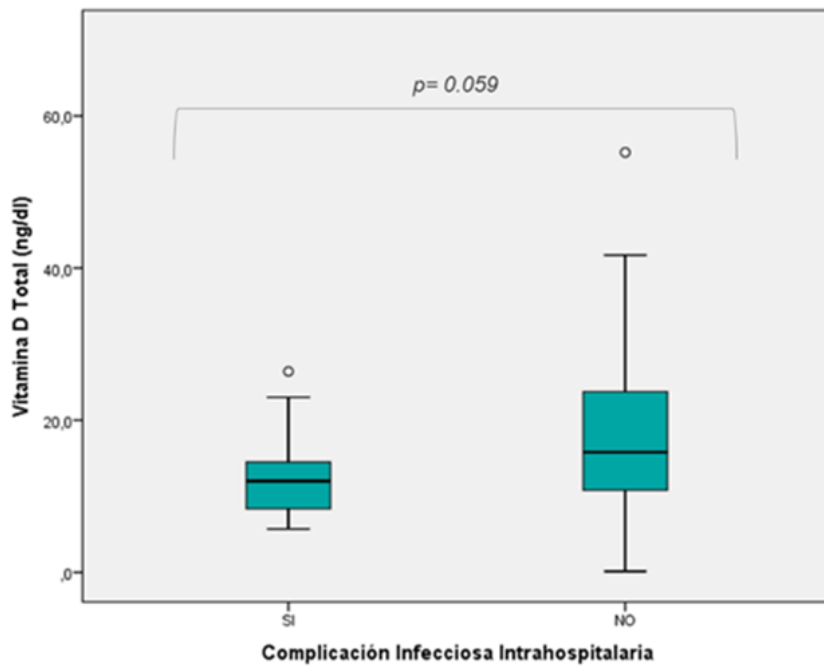
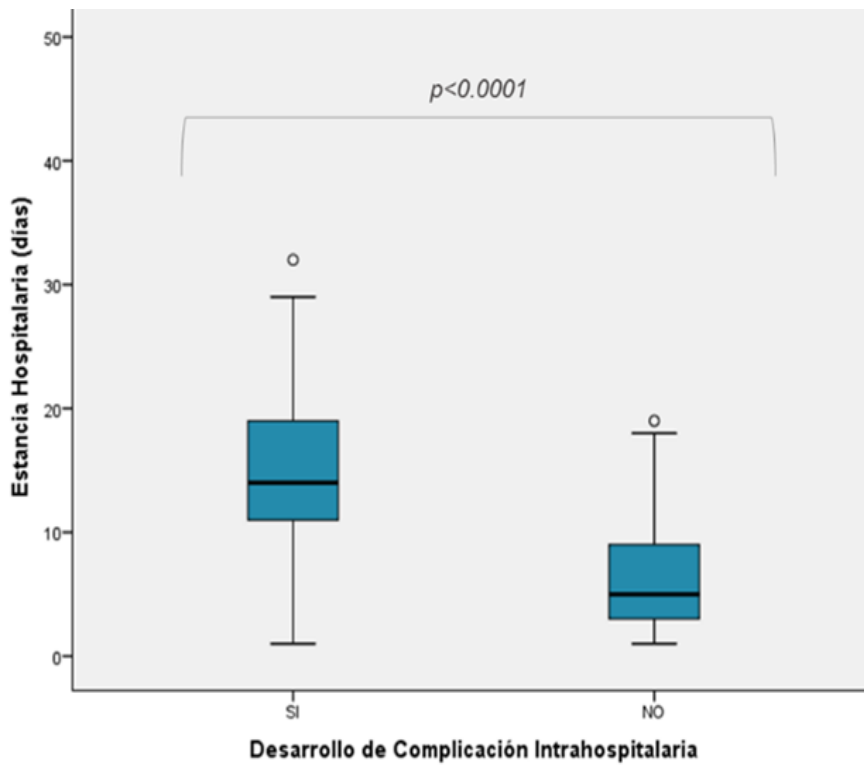


Figura 4. Comparación de días de estancia hospitalaria en base al desarrollo de CIH en general.



V. DISCUSIÓN

A fines de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, provincia de Hubei, China. Este se propagó rápidamente, lo que llevó a la Organización Mundial de la Salud a declarar una emergencia de salud pública a fines de enero de 2020 y caracterizarla como una pandemia en marzo de 2020.¹

Lejos estaba la humanidad de imaginar que habría de enfrentar una enfermedad que se extendería por todo el orbe del planeta y que habría de causar efectos devastadores tanto sanitarios como socioeconómicos.

La epidemiología ha cobrado importancia en la lucha por comprender, contener y responder a la COVID-19. Los análisis de datos sobre infecciones y muertes, y las proyecciones de estudios que modelan la propagación del virus, han impulsado las decisiones políticas en todo el mundo.

Hoy en día el mundo continúa enfrentando los efectos de la pandemia por COVID-19. Los datos epidemiológicos han demostrado una desaceleración en la transmisión del virus en ciertas partes del mundo gracias a la inmunización activa natural y artificial.³

Previo al desarrollo de vacunas se han implementado múltiples estrategias terapéuticas algunas con base científica y otras hasta empíricas para el abordaje de la afectación pandémica por COVID-19 y que incluyen fármacos antirretrovirales, corticoides, inmunomoduladores, entre otros. De interés, los tratamientos empíricos tienen su base racional debido a la emergencia en salud pública y también a la falta de evidencia inicial clínico-farmacológica para la COVID-19. No obstante, resulta clave recordar que el empirismo enfatiza el papel de la experiencia y la evidencia y, por lo tanto, construye tarde o temprano al rigor de la evidencia médica o medicina basada en la evidencia.¹⁵

De la vitamina D se tenían noticias alentadoras en las infecciones respiratorias desde antes de la pandemia, que habían sugerido años atrás tras observar que estas infecciones eran mucho más comunes en el invierno, época que coincidía con niveles más bajos de vitamina D en la población.

Tal era el interés en el tema que para el 2017 se contaba con metaanálisis que evaluaban su papel en estas afecciones.

Entre la evidencia que se examina se encuentra una revisión sistemática y un metanálisis publicado por *Martineau et al.*, en 2017, que concluyó que la suplementación con vitamina D redujo el riesgo de infecciones respiratorias agudas¹².

Anterior a este, se habían realizado cinco metaanálisis, de los cuales el de *Charan J. et al*, en el 2012, y el de *Bergman et al*, en el 2013, mostraron efectos protectores significativos^{20,21}. Tres no respaldaron la suplementación en la prevención de las infecciones del tracto respiratorio: el de *Song Mao* (2013), el de *Limin Xiao* (2015) y el de *Daniel Vuichard Gysin* (2016)²²⁻²⁴.

Una revisión a mayor escala fue planteada por *Jolliffe et al*, que tras analizar 45 ensayos clínicos entre el 2009 a 2021 con un total de 48.488 pacientes incluidos concluyeron que, aunque no fuera grande la magnitud, reducía el riesgo de infección comparado con el placebo. Protección que estuvo asociada a la administración de dosis diarias de 400 a 1000 UI de vitamina D²⁵.

Con lo ante dicho podemos decir que en los últimos años se ha observado que la vitamina D influye en un número importante de procesos fisiológicos, especialmente en relación con el sistema inmune, donde se encontraría implicada en la modulación de las células inmunitarias y la respuesta inflamatoria^{26,27}.

Basado en este conocimiento era razonable que la vitamina D representara una esperanza frente al COVID-19, por lo que desde entonces abundaron los artículos sobre los niveles de vitamina D y el curso de la enfermedad.

Algunos autores han reportado una elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes críticamente enfermos, extrapolando que sería esperable observar peores resultados evolutivos en pacientes con COVID-19, con tasas de mortalidad más altas cuando más severo es el déficit.

Este estudio incluyó a 236 individuos con COVID-19, internados por enfermedad moderada-severa en la sala de Clínica Médica de los cuales a 74 se les dosó el nivel basal de Vit-D en donde analizamos la posible relación entre el nivel de Vit-D y el curso de la evolución de COVID-19.

Existe amplia evidencia de que enfermedades infecciosas y varias enfermedades no transmisibles (entre las más resulta importante destacar el síndrome metabólico, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus) están asociadas con niveles bajos de Vit-D en

plasma¹⁵, por lo que la combinación entre las comorbilidades mencionadas y la insuficiencia de Vit-D aumentaría el riesgo de eventos graves de COVID-19. En este sentido, nuestro trabajo no halló relación estadísticamente significativa con los antecedentes patológicos recabados.

Además, en nuestra experiencia los niveles de Vit-D no se relacionaron con ninguno de los end-points duros medidos (UCI, VA, ARM) y donde la mortalidad no estuvo relacionada con el déficit vitamínico.

Respecto a la literatura existen muchas discordancias entre los estudios publicados, En consonancia con nuestro trabajo, un metaanálisis y una revisión *GRADE* de estudios de cohortes y ensayos controlados aleatorizados publicada por *Jie Chen, et al.* sugirieron que la deficiencia o insuficiencia de vitamina D no estaba sustancialmente relacionada con la susceptibilidad a la infección o muerte por COVID-19. Los autores argumentaron además que la suplementación con vitamina D no mejoró los resultados clínicos en pacientes con COVID-19.²⁸

En contrapartida, *D'Avolio et al.* demostraron menores concentraciones de 25-(OH)-D en pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2²⁹, planteando que la suplementación con Vit.-D podría resultar una medida útil para prevenir y reducir el riesgo de infección^{15,29-31}.

Mercola et al. indicaron que si se consideran los numerosos estudios que resultaban indicativos de la correlación inversa entre niveles de 25-hidroxivitamina D y gravedad de COVID-19, deberían utilizarse suplementos de Vit-D en estos pacientes. Si bien el autor y sus colaboradores justificaban su opinión indicando que la evidencia satisfacía los criterios de Hill para la causalidad en un sistema biológico (entiéndase, fuerza de asociación, consistencia, temporalidad, gradiente biológico, plausibilidad y coherencia) reconocían que aún se carecía de verificación experimental al respecto³².

Los estudios epidemiológicos han sugerido una relación entre los niveles bajos de vitamina D y el riesgo de COVID-19 y los resultados adversos de COVID-19; un ensayo clínico piloto abierto sugirió que la suplementación con calcidiol redujo significativamente la necesidad de la unidad de cuidados intensivos.³³⁻³⁷ Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado con pacientes hospitalizados con COVID-19 de moderada a grave no mostró diferencias en la duración de la estancia hospitalaria entre la suplementación oral con vitamina D3 y el placebo³⁸

En cuanto a datos locales recientemente fue publicado por *Mariani, Javier, et al.*, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, secuencial y controlado con placebo el cual

se llevó a cabo en 17 hospitales situados en cuatro provincias de Argentina en el cual se incluyeron 218 sujetos de los cuales se midió Vit-D al ingreso y posterior a la suplementación; a 115 se le administró una dosis única alta de Vit-D vs placebo 103. Los resultados del presente estudio muestran que una dosis oral única y elevada de vitamina D3 no evitó el empeoramiento respiratorio. Además, no hubo efectos significativos en la duración de la estancia hospitalaria ni en otros resultados.¹⁶

Por lo tanto, las pruebas que apoyan el papel de los suplementos de vitamina D para tratar a los pacientes con COVID-19 siguen siendo no concluyentes, especialmente entre los pacientes con COVID-19 de leve a moderada.³⁹⁻⁴¹

Estas disimilitudes en los estudios mencionados anteriormente y en nuestra propia experiencia podría deberse a varios factores como lo son las diferencias en las poblaciones estudiadas, época del año, inclusión de sujetos con niveles adecuados de Vit-D, diversidad en la dosis de Vit-D utilizadas, falta de medición de niveles de 25OHD basales o post suplementación o ambos.

En relación al análisis del valor de Vit-D determinado al ingreso, nuestro trabajo tampoco se relacionó con el desarrollo de CIH globales durante la internación. Sin embargo, este trabajo si bien no halló diferencia estadísticamente significativa entre el grupo con desarrollo de CIH infecciosa vs CIH no infecciosas vale la pena destacar que el valor estadístico obtenido es cercano a la significancia y que ambos grupos exhibían déficit de Vit-D.

Cabe señalar que el presentar CIH implicó mayor estancia hospitalaria. Sin embargo, al correlacionar el valor de Vit-D al ingreso con los días totales de estancia hospitalaria no se hallaron valores estadísticamente significativos. En este sentido, este dato es similar al trabajo publicado por *Mariani, Javier, et al* donde no hubo efectos significativos en la duración de la estancia hospitalaria.¹⁶

Por otro lado es interesante remarcar que en el estudio mencionado anteriormente encontraron niveles basales de vitamina D cercanos y por encima de 30 ng/ml, mientras que no fue así en nuestra experiencia ya que la mayoría de los pacientes ingresados presentaban niveles de Vit-D <30 ng/ml en consonancia con lo observado en otro estudio argentino publicado por *García ML, et al.* donde la mayoría de los pacientes presentaba insuficiencia pero en contrapartida con nuestro trabajo los mismos hallaron una asociación estadísticamente significativa entre niveles bajos de Vit-D y un peor curso de la enfermedad, en donde además los pacientes que presentaban insuficiencia y deficiencia requirieron más días de hospitalización, alargando así el tiempo de enfermedad.⁴²

Cabe la pena mencionar que para mantener la integridad del sistema inmune y osteomuscular del individuo, es esencial conseguir adecuados niveles de 25-(OH)-vitamina D. Sin embargo, a pesar de la síntesis cutánea y de la dieta, se estima que más del 50% de la población está en riesgo de padecer deficiencias. Este riesgo aumenta cuando hay poca o nula exposición a la radiación UVB; altas latitudes, climas rigurosos, en las estaciones de otoño e invierno, en ciudades con contaminación ambiental y elevada edificación, y por supuesto por falta de exposición a la luz solar por estar reclusos en los hogares como sucedió en esta pandemia y su cuarentena asociada. Un grupo especial de riesgo son los adultos mayores, cuya capacidad de síntesis de vitamina D es de 60-70% menor que la de una persona joven. También existen otros grupos de riesgo como pacientes obesos, síndrome de malabsorción, individuos que ingieren medicamentos que pueden afectar a la metabolización de vitamina D, entre otros.

El resultado general de la deficiencia de vitamina D será la alteración de los procesos biológicos clave de la respuesta inmune, entre los que se encuentra implicada la producción de citocinas^{43,44}.

El Instituto de la Salud de Estados Unidos estableció como deficiencia los niveles inferiores a 20 ng/ml, principalmente para sus acciones relacionadas con el metabolismo mineral y óseo, mientras que otras sociedades científicas y expertos coinciden en esa definición de deficiencia, pero consideran insuficientes los niveles entre 20 y 30 ng/ml y deseables los niveles mayores de 30 ng/ml. Incluso se sugieren niveles >40-50 ng/ml como óptimos, para las acciones no clásicas de la vitamina D^{19,28,44}.

Para concluir, el hecho de que la mayoría de los pacientes en nuestro trabajo presente niveles insuficientes de Vit-D, independientemente de la condición patológica de ingreso por COVID-19, presenta potenciales implicancias óseas, metabólicas e inmunológicas para el individuo, tal como se ha desarrollado en párrafos anteriores. Se debería prestar más atención a la importancia del estado de la vitamina D. Particularmente en lo relacionado al confinamiento producto de esta pandemia, donde probablemente haya existido una reducción en la síntesis natural de vitamina D de la piel por las pocas oportunidades de exponerse al sol.

Consideramos que la deficiencia de Vit-D es frecuente entre los pacientes con COVID-19, pero nuestros resultados no apoyan que este hecho se asocie con la severidad de la enfermedad.

Limitaciones.

El Hospital Escuela Eva Perón de Granadero Baigorria, provincia de Santa Fe, Argentina; se comporta como un centro de alta complejidad que al momento de la realización de la experiencia recibía la derivación de pacientes con COVID-19 moderada-severa, lo que implica cierto sesgo por mayor registro de casos graves en comparación con otras instituciones.

Este trabajo contó con una baja n de pacientes con dosaje de Vit-D para el número total de pacientes incluidos en el periodo de tiempo. Se trató de un estudio unicéntrico con recolección de variables de tipo retrospectiva, por lo que consideramos necesaria la validación de nuestros hallazgos mediante nuevas experiencias prospectivas y multicéntricas.

VI. CONCLUSIONES.

- No se halló relación estadísticamente significativa entre los niveles de Vit-D y el desarrollo de CIH, ingreso a UCI, requerimiento de VA y ARM ni con la muerte en pacientes con COVID-19 moderado-severo.
- Los bajos niveles de Vit-D en la población evaluada (<30 ng/ml) se observaron con una frecuencia cercana del 90%

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207.
2. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):E4208-13.
3. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. [Online]. [citado Octubre 2023]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. Koelle K, Martin MA, Antia R, Lopman B, Dean NE. The changing epidemiology of SARS-CoV-2 *Science.* 2022;375(6585):1116-1121.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
6. Centre for Evidence-Based Medicine. Global Covid-19 Case Fatality Rates. [Internet]. [Online]. [citado diciembre 2022]. Disponible en: <https://www.cebm.net/covid-19/global-covid-19-case-fatality-rates/>
7. Boietti BR, Mirofsky M, Valentini R, Peuchot VA, Cámara LA, Pollán JA, et al. Análisis descriptivo de 4776 pacientes internados en servicios de Clínica Médica por COVID-19. Resultados del Registro Multicéntrico Argentino - REMA-COVID-19. *Medicina (B. Aires).* 2021;81(5):703-714.
8. Kenneth Weir E, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does Vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clin Med (Lond).* 2020;20(4):e107-e108.
9. Pérez Castrillón J, Casado E, Corral Gudino L, Gómez Alonso C, Peris P, Riancho J. COVID-19 y vitamina D. Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2020;12(4):155-9.
10. Güerri Fernández RC, Díez Pérez A, Mellibovsky Saidler L, Quesada Gómez JM. Vitamin D as immunity element against infection. *Med Clin (Barc).* 2009;133(9):344-8.

11. Alshahawey M. A genetic insight into vitamin D binding protein and COVID-19. *Med Hypotheses*. 2021;149:110531.
12. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.
13. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging role of vitamin d and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis. *Biomolecules*. 2019;9(11):649.
14. Biesalski HK. Vitamin D deficiency and co-morbidities in COVID-19 patients – A fatal relationship? *NFS Journal*. 2020;20:10–21.
15. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Inserra F, Ferder L, Manucha W. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(6):267-277.
16. Mariani J, Antonietti L, Tajer C, Ferder L, Inserra F, Cunto MS, et al. High-dose vitamin D versus placebo to prevent complications in COVID-19 patients: Multicentre randomized controlled clinical trial. *PLoS One*. 2022;17(5):e0267918
17. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):E45-67.
18. Patricio Trincado M. Hipovitaminosis D. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(5):813-7.
19. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: State-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):666-73.
20. Bergman P, Lindh ÅU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2013;8(6):e65835.

21. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(4):300-3.
22. Mao S, Huang S. Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Infect Dis.* 2013;45(9):696-702.
23. Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, 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):1026-34.
24. Gysin DV, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb M. Effect of Vitamin D3 supplementation on respiratory tract infections in healthy individuals: A systematic review and meta-Analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162996.
25. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):276-292.
26. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients.* 2015;7(6):4240-70.
27. Seijo M, Oliveri B. Importancia de la Vitamina D en la época de COVID-19. *Osteol.* 2020. [Internet]. [Online]. Disponible en : <http://www.osteologia.org.ar>
28. Chen J, Mei K, Xie L, Yuan P, Ma J, Yu P, et al. Low vitamin D levels do not aggravate COVID-19 risk or death, and vitamin D supplementation does not improve outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and GRADE assessment of cohort studies and RCTs. *Nutr J.* 2021;20(1):89.
29. 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;12(5):1359.
30. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239252.

31. Torjesen I. Covid-19: Public health agencies review whether vitamin D supplements could reduce risk. *BMJ*. 2020; 369:m2475.
32. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence regarding vitamin d and risk of covid-19 and its severity. *Nutrients*. 2020;12(11):3361.
33. Petrelli F, Luciani A, Perego G, Dognini G, Colombelli PL, Ghidini A. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;211:105883.
34. Yisak H, Ewunetei A, Kefale B, Mamuye M, Teshome F, Ambaw B, et al. Effects of vitamin d on covid-19 infection and prognosis: A systematic review. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:31-38.
35. Mariani J, Giménez VMM, Bergam I, Tajer C, Antonietti L, Inserra F, et al. Association between Vitamin D Deficiency and COVID-19 Incidence, Complications, and Mortality in 46 Countries: An Ecological Study. *Health Security*. 2021;19(3):302-308.
36. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;203:105751.
37. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019722.
38. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D 3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19 : A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(11):1053-1060.
39. Grove A, Osokogu O, Al-Khudairy L, Mehrabian A, Zanganeh M, Brown A, et al. Association between vitamin D supplementation or serum vitamin D level and susceptibility to SARS-CoV-2 infection or COVID-19 including clinical course, morbidity and mortality outcomes? A systematic review. *BMJ Open* 2021;11:e043737.

40. Stroehlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C, Mikolajewska A, Metzendorf MI, Benstoem C, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5):CD015043.
41. Leaf DE, Ginde AA. Vitamin D 3 to Treat COVID-19. *JAMA.* 2021;325(11):1047-1048.
42. García ML, Mumbach G, Lisdero AP, González Pernas M, Areniello E, Bacigaluppi S, et al. Vitamina D y severidad de la enfermedad por COVID-19. Experiencia Argentina. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2022; 59 #4
43. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current Vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent Vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):P23-P54.
44. Puche RC. Sobre la prevalencia de hipovitaminosis D en Argentina. *Medicina (B. Aires).*2015;75:183-186.