



Vitamina D a la admisión y gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos

Vitamin D on admission and disease severity in patients with COVID-19 in the Intensive Care Unit

Vitamina D na admissão e gravidade da doença em pacientes com COVID-19 na Unidade de Cuidados Intensivos

Victoria Carolina González^{1,2*}, Cayetano Galletti^{1,2}, Romina Álvarez Vizzoni¹, Yanina Saldívar¹, Nicolás Kessler¹, Francisco Irades¹, Estefanía Minoldo¹, Pablo Calcagno¹, Antonella Aliscioni¹, Úrsula Zaya¹.

Recibido: 13 de enero de 2023. Aceptado para publicación: 11 de marzo de 2023.

Publicado en línea: 13 de marzo de 2023.

<https://doi.org/10.35454/rncm.v6n2.485>

Resumen

Introducción: la 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) disminuiría la incidencia de infecciones respiratorias virales por su efecto pleiotrópico en la inmunomodulación.

Objetivos: investigar la posible asociación entre deficiencia grave de 25(OH)D a la admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y gravedad de la enfermedad en pacientes diagnosticados con enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19); determinar si existe una asociación entre la deficiencia grave de 25(OH)D a la admisión, el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, las comorbilidades y la mortalidad.

Métodos: estudio retrospectivo observacional, que incluyó a 164 pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados a la UCI que tuvieran valores plasmáticos de 25(OH)D las primeras 72 horas de internación.

Resultados: exhibieron deficiencia de 25(OH)D (< 30 ng/mL) 136 (83 %) pacientes y 35 (21 %) presentaron valores de 25(OH)D ≤ 12 ng/mL. Los pacientes con deficiencia grave de 25(OH)D tuvieron significativamente mayor probabilidad de COVID-19 grave (*odds ratio* [OR]: 2,2; intervalo de confianza [IC] 95 %: 1,02 a 5,06; *p* = 0,049) y presentaron mayor probabilidad de requerir ventilación mecánica invasiva

Summary

Introduction: 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) would decrease the incidence of viral respiratory infections, due to its pleiotropic effect on immunomodulation.

Objective: to examine the potential association between severe 25(OH)D deficiency on admission to the intensive care unit (ICU) and disease severity in patients diagnosed with COVID-19. Determine whether there is an association between severe 25(OH)D deficiency on admission and the need for invasive mechanical ventilation, co-morbidities, and mortality.

Methods: retrospective observational study of 164 patients with a diagnosis of COVID-19 admitted to the intensive care unit in whom plasma 25(OH)D values were measured within the first 72 hours of hospitalization.

Results: 136 (83%) patients exhibited 25(OH)D deficiency (<30 ng/mL) and 35 (21%) had 25(OH)D ≤ 12 ng/mL. Patients with severe 25(OH)D deficiency were significantly more likely to have severe COVID-19 (OR 2.2, 95% CI 1.02 to 5.06, *p* = 0.049) and were more likely to need invasive ventilatory support (OR 2.4, 95% CI 1.09 to 5.58, *p* = 0.036). Mortality was significantly higher in the severe 25(OH)D deficiency group (40% vs 22%, *p* = 0.03; OR

Resumo

Introdução: a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) reduziria a incidência de infecções respiratórias virais, devido ao seu efeito pleiotrópico na imunomodulação.

Objetivo: investigar a possível associação entre a deficiência grave de 25(OH)D na admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) e a gravidade da doença em pacientes com diagnóstico de COVID-19. Determinar se existe uma associação entre deficiência grave de 25(OH)D na admissão, necessidade de ventilação mecânica invasiva, comorbidades e mortalidade.

Métodos: estudo observacional retrospectivo, que incluiu 164 pacientes com diagnóstico de COVID-19 internados na unidade de terapia intensiva que tiveram níveis plasmáticos de 25(OH)D nas primeiras 72 horas de internação.

Resultados: 136 (83%) pacientes apresentaram deficiência de 25(OH)D (<30 ng/mL) e 35 (21%) tiveram 25(OH)D ≤ 12 ng/mL. Pacientes com deficiência grave de 25(OH)D tiveram probabilidade significativamente maior de COVID-19 grave (OR 2,2, IC 95% 1,02 a 5,06, *p* = 0,049) e apresentaram maior probabilidade de necessitar ventilação mecânica invasiva (OR 2,4, IC 95% 1,09 a 5,58, *p* = 0,036). A mortalidade foi significativamente maior no grupo



(OR: 2,4; IC 95 %: 1,09 a 5,58; $p = 0,036$). La mortalidad fue significativamente mayor en el grupo con deficiencia grave de 25(OH)D (40 % frente a 22 %; $p = 0,03$), con un OR de 2,4; IC 95 %: 1,07 a 5,32; $p = 0,031$. En el modelo multivariado, el antecedente de enfermedad cardiovascular, deficiencia grave de 25(OH)D, presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) y ventilación mecánica invasiva permanecieron significativos.

Conclusión: este estudio confirma que la deficiencia grave de vitamina D se asocia con una afectación pulmonar más grave, una mayor gravedad de la enfermedad y riesgo de muerte en pacientes con COVID-19.

Palabras clave: enfermedad por coronavirus de 2019, vitamina D, ventilación mecánica, unidad de cuidados intensivos.

2.4, 95% CI 1.07 to 5.32, $p=0.031$). In the multivariate model, history of cardiovascular disease, severe 25(OH)D deficiency, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and invasive ventilatory support remained significant.

Conclusion: This study confirms that severe vitamin D deficiency is associated with more severe lung compromise, increased disease severity and risk of death in patients with COVID-19.

Keywords: Coronavirus disease 2019; Vitamin D; Mechanical Ventilation; Intensive Care Units.

com deficiência grave de 25(OH)D (40% vs 22%, $p=0,03$), com OR 2,4, 95% IC 1,07 a 5,32, $p=0,031$. No modelo multivariado, a história de doença cardiovascular, deficiência grave de 25(OH)D, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e ventilação mecânica invasiva permaneceram significativos.

Conclusão: este estudo confirma que a deficiência grave de vitamina D está associada a uma afetação pulmonar mais grave, aumento da gravidade da doença e risco de morte em pacientes com COVID-19.

Palavras-chave: doença coronavirus 2019, vitamina D, ventilação mecânica, unidade de terapia intensiva.

¹ Servicio de Cuidados Intensivos, Sanatorio Allende. Córdoba, Argentina.

² Unidad de Soporte Metabólico y Nutricional, Sanatorio Allende. Córdoba, Argentina.

*Correspondencia: Victoria Carolina González.
vgonzalez@sanatorioallende.com

INTRODUCCIÓN

La infección con coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) puede ocasionar desde síntomas respiratorios leves hasta un síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), fomentado por una tormenta de citocinas proinflamatorias⁽¹⁾.

La 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) disminuiría la incidencia de infecciones respiratorias virales, por su efecto pleiotrópico en la inmunomodulación, debido en parte a su acción sobre el sistema inmune innato. La 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)D) producida por monocitos activados y unida al receptor de vitamina D (VDR) inducen la expresión de catelicidina y beta-defensina 4, lo que promueve la autofagia y exhibe las propiedades antivirales y antibacteriales. Otras células inmunes como los neutrófilos, células asesinas naturales y células B expresan catelicidina y producen un efecto antiviral⁽²⁻⁴⁾.

En infecciones respiratorias, el rol de la 25(OH)D estaría dado por su forma activa en células del epitelio pulmonar. Estas células tratadas con 25(OH)D inducen la inhibición del factor nuclear kappa B (NF- κ B), lo que produce una disminución de la expresión de genes

inflamatorios e impide la producción de citocinas proinflamatorias como interleucina (IL) 1, 6, 8 y 12, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en monocitos⁽²⁻⁴⁾.

La 25(OH)D polariza la vía del sistema inmune adaptativo hacia una mayor respuesta de células T helper tipo 2 (Th2), asociada a la IL-4 e IL-10, con activación de la respuesta humoral y con la inhibición de células Th1, lo que disminuye la tormenta de citocinas relacionada con la gravedad de la enfermedad^(2,4-7).

Un reciente metaanálisis de estudios aleatorizados sugiere que la 25(OH)D puede disminuir el riesgo de infecciones respiratorias agudas⁽⁸⁾. En estudios aleatorizados de caso-control concluyeron que el déficit de 25(OH)D aumenta el riesgo de infecciones respiratorias virales^(9,10). Un análisis secundario del NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) concluyó que el valor de 25(OH)D tiene una asociación inversa con infecciones del tracto respiratorio superior. Además, refiere que los valores ≥ 30 ng/mL pueden ser necesarios para una eficiente expresión de catelicidina⁽¹¹⁾. Grant y colaboradores⁽⁷⁾ proponen un rango óptimo entre 40 y 60 ng/mL de vitamina D.

Estudios retrospectivos determinaron una relación entre los valores de 25(OH)D con la gravedad de

COVID-19 y entre la deficiencia de 25(OH)D y el riesgo de presentación pulmonar grave de COVID-19^(12,13). Contrariamente, trabajos que utilizaron la base de datos Biobank UK (2006-2010) no observaron diferencias significativas entre los valores de 25(OH)D en casos de COVID-19 positivos frente a los negativos, luego de ser ajustados por potenciales confundidores^(14,15).

Nosotros hipotetizamos que la deficiencia grave de 25(OH)D al ingreso está involucrada en la gravedad de la COVID-19. Por tanto, nuestros objetivos son investigar retrospectivamente la posible asociación entre la deficiencia grave de 25(OH)D a la admisión en la UCI y gravedad de la enfermedad en pacientes diagnosticados con COVID-19; además de determinar si existe una asociación entre la deficiencia grave de 25(OH)D a la admisión, el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI), las comorbilidades y la mortalidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional que incluyó a pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados a la UCI desde julio de 2020 hasta febrero de 2022. Se realizó una búsqueda retrospectiva en el censo de ingresos del Sanatorio Allende de pacientes hospitalizados en la UCI entre julio de 2020 y febrero de 2022 con diagnóstico de COVID-19. Se incluyeron a aquellos con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva por hisopado nasofaríngeo, ≥ 18 años, ambos sexos y que tuvieran valores plasmáticos de 25(OH)D las primeras 72 horas de internación. Se definió como deficiencia severa de 25(OH)D a los valores plasmáticos ≤ 12 ng/mL⁽¹⁶⁾. Los niveles séricos de 25(OH)D total se cuantificaron con un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (EQL) (Roche Diagnostics®).

Se excluyeron a aquellos pacientes en embarazo, con suplementación previa al ingreso con vitamina D, ninguna medición de vitamina D dentro de las 72 horas de ingreso y pacientes en los que no fue posible registrar la información requerida por el protocolo.

Los datos recolectados incluyeron valores plasmáticos de glóbulos blancos, linfocitos, proteína C reactiva (PCR), dímero D y ferritina. Comorbilidades: índice de masa corporal (IMC), diabetes, hipertensión, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)/asma y enfermedad cardiovascular y renal. Además, se obtuvieron los datos de necesidad de VMI con o sin decúbito prono y parámetros respiratorios (presión arterial de oxígeno [PaO₂], saturación de oxígeno [SO₂], presión arterial de dióxido de carbono

[PaCO₂]) de gases arteriales, fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), relación entre presión arterial de oxígeno (PaO₂)/FiO₂, duración de la estadía hospitalaria y mortalidad. El IMC logrado del peso (kg)/altura (m)² fue categorizado en bajo (IMC < 18,5 kg/m²), normal (IMC: 18,5-24,9 kg/m²), sobrepeso (IMC ≥ 25 -29,9 kg/m²) y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²)⁽¹⁷⁾.

Se categorizó a los pacientes según la gravedad de la COVID-19, la cual se definió por la presencia de insuficiencia respiratoria aguda (SO₂ ≤ 93 % o PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg) y el requerimiento de VMI.

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética del Sanatorio Allende y se adecuó a las normas internacionales de investigación de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y a la Resolución 1480/2011 del Ministerio de Salud de la Nación.

Para el análisis estadístico, las variables categóricas se describieron como proporciones y números absolutos. Las variables continuas se describieron como media y desviación estándar (DE) o media y rango intercuartilo (RIC), de acuerdo con la distribución de los datos. Para determinar la distribución se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Para el análisis bivariado las variables se compararon con la prueba de chi cuadrado.

Se evaluó con un modelo de regresión logística la deficiencia grave de 25(OH)D con gravedad de la enfermedad, necesidad de VMI y mortalidad. Se construyó un modelo de regresión logística múltiple multivariado para evaluar la deficiencia grave de 25(OH)D, comorbilidades, parámetros de hipoxemia e índice de oxigenación (PaO₂/FiO₂) al ingreso con mortalidad.

Se realizó un análisis de supervivencia a los 30 días, en el que se compararon los dos grupos (pacientes con 25(OH)D ≤ 12 ng/mL frente a pacientes con 25(OH)D > 12 ng/mL) mediante la prueba de rangos logarítmicos (Mantel-Cox). El nivel de significancia fue establecido en 0,05. Para el análisis se utilizó Prism 9, GraphPad Prism.

RESULTADOS

Se incluyó a un total de 164 pacientes internados en la UCI. La edad media fue de 60,1 ($\pm 15,5$) años; 115 (70 %) fueron hombres, 86 (53 %) presentaron obesidad, 80 (49 %) hipertensión arterial, 51 (31 %) diabetes no insulino requiriente y mostraron deficiencia de 25(OH)D (< 30 ng/mL) 136 (83 %) pacientes y 35 (21 %) tuvieron 25(OH)D ≤ 12 ng/mL. El grupo de 25(OH)D ≤ 12 ng/mL presentó comorbilidades como enfermedad renal crónica y cáncer. Con respecto

a los valores plasmáticos de parámetros inflamatorios al ingreso, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con 25(OH)D \leq 12 y $>$ 12 ng/mL en los niveles de dímero D, PCR, linfocitos y glóbulos blancos; los valores de ferritina fueron significativamente menores en los pacientes con 25(OH)D \leq 12. Hubo significativamente una mayor cantidad de pacientes con gravedad de COVID-19 y 25(OH)D \leq

12 ng/mL frente a 25(OH)D $>$ 12 ng/mL (69 % frente a 38 %, $p = 0,001$) (Tabla 1).

Los pacientes con deficiencia grave de 25(OH)D tuvieron significativamente una mayor probabilidad de gravedad de la COVID-19 (*odds ratio* [OR]: 2,2; intervalo de confianza [IC] 95 %: 1,02 a 5,06; $p = 0,049$). Además, presentaron mayor requerimiento de VMI en comparación con aquellos con valores de 25(OH)D $>$

Tabla 1. Características de la población según la deficiencia grave de 25(OH)D

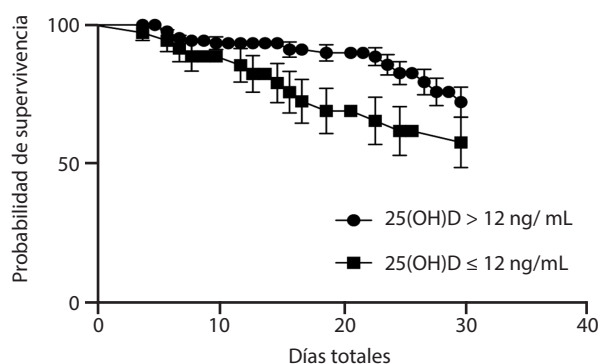
Variables	Todos	25(OH)D \leq 12	25(OH)D $>$ 12	Valor <i>p</i>
	164 (100 %)	35 (21 %)	129 (79 %)	
Sexo masculino	115 (70 %)	19 (54 %)	96 (74 %)	0,021
Edad (media \pm DE)	60 (15,5)	64,9 (16,4)	58,8 (14,9)	0,036
IMC (mediana [RIC])	30 (27-35)	30 (25-36)	30 (27-35)	0,772
25(OH)D ng/mL (mediana [RIC])	18,75 (6,5-38,4)	7,6 (6,4-9,8)	21,5 (16,2-27,8)	$<$ 0,0001
Obesidad	86 (53 %)	18 (51 %)	68 (53 %)	0,893
Hipertensión	80 (49 %)	20 (57 %)	60 (47 %)	0,264
Diabetes	51 (31 %)	10 (29 %)	41 (32 %)	0,716
EPOC/asma	8 (5 %)	1 (3 %)	7 (5 %)	0,003
Enfermedad renal crónica	9 (5 %)	5 (14 %)	4 (3 %)	0,010
Cáncer	14 (9 %)	6 (17 %)	8 (6 %)	0,039
Enfermedad cardiovascular	29 (18 %)	6 (17 %)	23 (18 %)	0,925
Dímero D ng/mL (mediana [RIC])	554 (299-1215)	554 (353-1962)	548 (295-1126)	0,155
Ferritina ng/mL (mediana [RIC])	1441 (850,8-1995)	897 (546,2-1721)	1523 (935-2301)	0,003
Proteína C-reactiva mg% (mediana [RIC])	9,1 (5,2-15,9)	10,3 (7,2-16,8)	9,0 (4,6-15,6)	0,230
Linfocitos/mm ³ (mediana [RIC])	773 (554-1235)	780 (558-1125)	780 (557,5-1260)	0,893
Glóbulos blancos/mm ³ (mediana [RIC])	10,95 (7,3-14,0)	11,0 (6,6-13)	10,5 (7,3-14,2)	0,931
Mortalidad	42 (26 %)	14 (40 %)	28 (22 %)	0,028
PaO ₂ /FiO ₂ (mediana [RIC])	171 (108-271)	141 (110-238)	186 (107-274,5)	0,334
PaO ₂ /FiO ₂ $<$ 300	142 (87 %)	32 (91 %)	110 (85 %)	0,343
SO ₂ (mediana [RIC])	92,8 (88-95,7)	91 (87-95)	93 (89-96)	0,294
SO ₂ \leq 93	152 (93 %)	33 (94 %)	119 (93 %)	0,781
Decúbito prono	88 (54 %)	24 (69 %)	64 (50 %)	0,046
VMI	91 (55 %)	25 (71 %)	66 (51 %)	0,032
Gravedad de la COVID-19	73 (45 %)	24 (69 %)	49 (38 %)	0,001

*Gravedad de la COVID-19: presencia de SO₂ \leq 93 % o PaO₂/FiO₂ $<$ 300 mm Hg y requerimiento de VMI. IMC: índice de masa corporal; SO₂, saturación de oxígeno; VMI: ventilación mecánica invasiva.

12 ng/mL (71 % frente a 51 %, $p = 0,03$) y, asimismo, el 69 % de los pacientes con deficiencia grave de 25(OH)D necesitó decúbito prono (Tabla 1). La probabilidad de requerir VMI en el grupo con deficiencia grave de 25(OH)D fue significativamente mayor (OR: 2,4; IC 95 %: 1,09 a 5,58; $p = 0,036$).

En relación con la mortalidad, fue significativamente mayor en el grupo con deficiencia grave de 25(OH)D (40 % frente a 22 %, $p = 0,03$) (Tabla 1).

La probabilidad de que ocurriera este evento en aquellos con 25(OH)D ≤ 12 ng/mL fue significativa (OR: 2,4; IC 95 %: 1,07 a 5,32; $p = 0,031$). A los 30 días, los pacientes con deficiencia grave de 25(OH)D mantuvieron significativamente la probabilidad de mortalidad (Figura 1).



Long-Rank (Mantel-Cox test): Chi cuadrado: 4,068; $p = 0,044$.

Figura 1. Análisis de supervivencia a los 30 días en pacientes con 25(OH)D ≤ 12 ng/mL frente a los pacientes con 25(OH)D > 12 ng/mL.

Los valores de 25(OH)D ≤ 12 ng/mL y el antecedente de enfermedad cardiovascular al ingreso en la UCI presentaron una mayor probabilidad de mortalidad (Tabla 2).

En el modelo multivariado, el antecedente de enfermedad cardiovascular, la deficiencia grave de 25(OH)D, PaO₂/FiO₂ y VMI permanecieron significativos (Tabla 3).

DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo observacional, la prevalencia de deficiencia de 25(OH)D en pacientes internados en la UCI fue del 83 % y el 21 % de los pacientes mostraron deficiencia grave de 25(OH)D. Estos datos concuerdan con la prevalencia de deficiencia de 25(OH)D informada en otros trabajos: 86,5 %⁽¹⁸⁾ y 81 %, y para deficiencia grave, 24 %⁽¹⁹⁾.

Tabla 2. Regresión logística múltiple, comorbilidades, 25(OH)D ≤ 12 ng/mL y mortalidad

VARIABLES	OR	IC 95 %	Valor p
25(OH)D ng/mL	2,5	0,99-6,12	0,049
Obesidad	0,7	0,35-1,23	0,192
Diabetes	1,4	0,57-3,35	0,464
Hipertensión	1,9	0,82-4,49	0,138
EPOC/asma	0,8	0,10-4,49	0,833
Enfermedad renal crónica	0,6	0,10-2,91	0,516
Enfermedad cardiovascular	4,1	1,58-11,03	0,004
Cáncer	3,3	0,91-11,79	0,066

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Tabla 3. Regresión logística múltiple, 25(OH)D ≤ 12 ng/mL, comorbilidades, parámetros de hipoxemia e índice de oxigenación y mortalidad

VARIABLES	OR	IC 95 %	Valor p
25(OH)D ng/mL	2,95	1,03-8,77	0,046
Obesidad	0,57	0,20-1,56	0,278
Hipertensión	1,32	0,50-3,53	0,576
Diabetes	1,82	0,64-5,21	0,260
EPOC/asma	0,85	0,08-7,19	0,887
Enfermedad renal crónica	0,44	0,05-3,42	0,439
Cáncer	2,2	0,44-12,83	0,331
Enfermedad cardiovascular	6,77	2,05-25,68	0,003
PaO ₂ /FiO ₂	0,11	0,01-0,73	0,032
VMI	69,80	9,91-823,2	0,0001
SO ₂	1,52	0,57-4,16	0,408
Decúbito prono	0,67	0,16-2,83	0,586

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; SO₂: saturación de oxígeno; VMI: ventilación mecánica invasiva.

En un estudio prospectivo, en el que se evaluó la evolución los valores de 25(OH)D desde el ingreso hasta el tercer día de admisión en la UCI, se pudo observar el aumento significativo de la deficiencia grave de 25(OH)D de 22,2% a la admisión al 25,8 % de los pacien-

tes al tercer día. Además, la 25(OH)D fue asociada con necesidad de ventilación mecánica en pacientes críticos⁽²⁰⁾, lo que coincide con nuestro hallazgo.

Dentro de las características demográficas y clínicas de nuestros pacientes, las comorbilidades más frecuentes fueron la obesidad e hipertensión, seguidas de diabetes y enfermedad coronaria, que son consistentes con la evidencia actual⁽²⁰⁻²²⁾.

AlSafar y colaboradores⁽²¹⁾, en su estudio multicéntrico observacional, encontraron que los niveles en suero de 25(OH)D < 12 ng/mL se asociaron con la gravedad de COVID-19 y la mortalidad. Un estudio retrospectivo mostró la asociación para casos críticos de COVID-19 y niveles bajos de 25(OH)D en sangre⁽²³⁾.

Teniendo en cuenta los antecedentes de que la hipovitaminosis D reduce la inmunidad y favorece la tormenta de citocinas involucrada en la gravedad de la COVID-19 relacionada con el SRAS, evaluamos la influencia de la deficiencia grave de 25(OH)D en la evolución clínica de estos pacientes y encontramos que presentaron un mayor requerimiento de VMI, decúbito prono y mortalidad. La probabilidad de supervivencia a los 30 días en pacientes con 25(OH)D ≤ 12 fue significativamente menor.

En este sentido, se observa que los pacientes con casos graves de COVID-19 caracterizados por saturación de oxígeno (SO₂) ≤ 93 % o PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg y complicaciones de la enfermedad, como la necesidad de ventilación mecánica, además de la deficiencia grave de 25(OH)D tenían una mayor edad. En un estudio en adultos mayores con COVID-19, la deficiencia grave de 25(OH)D fue del 57 %⁽²⁴⁾. Zhou y colaboradores⁽²²⁾ revelaron altas tasas de mortalidad por COVID-19 en personas mayores, un grupo que es más susceptible a niveles inadecuados de vitamina D. Por su parte, Quraishi y colaboradores⁽²⁵⁾ encontraron una asociación inversa entre los niveles plasmáticos de 25(OH)D al ingreso y la duración de la ventilación mecánica.

Nuestra hipótesis es que el bajo nivel de 25(OH)D se asocia con debilidad muscular y una ineficaz regulación de la inmunidad innata, adaptativa y expresión de péptidos antimicrobianos endógenos⁽²⁶⁾. Esto puede tener un efecto en la debilidad de los músculos respiratorios, potenciar la inflamación sistémica y favorecer las infecciones, lo que tiene un gran impacto en la duración del soporte respiratorio durante la enfermedad crítica y en la mala evolución de la enfermedad.

Por otro lado, la vitamina D se vio involucrada en la regulación del sistema renina-angiotensina/bradicinina, que es un potente inhibidor de renina a nivel transcripcional,

previene la acumulación de angiotensina II y reduce el riesgo de SRAS⁽²⁷⁾. El análisis del lavado broncoalveolar (BAL) de pacientes con COVID-19 mostró una disminución de la expresión del VDR y un aumento de la expresión de la enzima activadora de la vitamina D, lo que resultaría en un aumento de la renina⁽²⁸⁾.

El mecanismo de infección del SARS-CoV-2 es a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), expresado en células del epitelio pulmonar, intestinal, renal y cardíaco; esto vuelve más vulnerables a personas con comorbilidades como hipertensión, diabetes *mellitus* o enfermedades coronarias, lo que explica el alto riesgo de gravedad de la enfermedad en estos pacientes^(1,5).

Varios tipos de células alveolares expresan el receptor ECA-2, principal receptor que media la infección por SARS-CoV-2. Este último puede infectar las células alveolares al unirse a ECA-2 y suprimir la producción de surfactante, lo que produce una insuficiencia respiratoria⁽²⁹⁾. Este daño podría prevenirse con la suplementación de vitamina D, ya que los estudios in vitro han demostrado que la 1,25-dihidroxitamina D induce la estimulación de la síntesis de surfactante en células alveolares de tipo II⁽³⁰⁾. Por tanto, nuestros hallazgos están respaldados por mecanismos moleculares. La vitamina D ejercería efectos protectores a nivel pulmonar.

En relación con la mortalidad, fue significativamente mayor en el grupo con deficiencia grave de 25(OH)D, lo que guarda relación con otros trabajos publicados. En el estudio de Carpagnano y colaboradores⁽¹⁹⁾ se halló un alto riesgo de mortalidad en pacientes con deficiencia grave de 25(OH)D. Amrein y colaboradores⁽¹⁸⁾ encontraron una mayor mortalidad en pacientes con deficiencia grave (< 12 ng/mL) admitidos en la UCI.

El estudio VITdAL-ICU⁽³¹⁾ encontró que el subgrupo de pacientes con deficiencia grave de vitamina D tuvo una significativa reducción de la mortalidad con la suplementación con vitamina D.

Como limitaciones, hay que señalar su diseño retrospectivo y su realización en un solo centro. Nuestros hallazgos no pueden generalizarse a otras poblaciones o grupos étnicos. La replicación de este estudio en una población más grande, prospectiva y teniendo en cuenta un grupo de control permitiría corroborar nuestros resultados.

En cuanto a fortalezas, se puede mencionar que se realizó un análisis multivariado en el que se consideraron potenciales confundidores y que los datos incluyeron una valoración de los niveles de 25(OH)D en plasma al momento de la admisión del paciente.

Nuestros hallazgos refuerzan la hipótesis de la suplementación con vitamina D como una estrategia para aumentar la inmunidad ante la infección por COVID-19 y justifican una mayor investigación para examinar si la suplementación con esta vitamina podría ayudar a reducir la gravedad de la enfermedad.

En conclusión, este estudio confirma que la deficiencia grave de vitamina D se asocia con una afectación pulmonar más grave, una mayor gravedad de la COVID-19 y riesgo de muerte.

Nuestros datos reflejan una alta prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes críticos al ingreso en la UCI. Por tanto, sugeriría que la deficiencia de vitamina D al ingreso en la UCI puede ser un factor de riesgo modificable y un marcador predictivo temprano de resultados adversos en pacientes admitidos con COVID-19.

PUNTOS CLAVE

- Encontramos una alta prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes críticos al ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI).
- Se observó un mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) en pacientes con deficiencia grave de 25(OH)D.
- La deficiencia grave de 25(OH)D se asocia con una afectación pulmonar más grave.
- La mortalidad fue significativamente mayor en el grupo con deficiencia grave de 25(OH)D.
- La deficiencia de vitamina D al ingreso de la UCI puede ser un factor de riesgo modificable y un marcador predictivo temprano de resultados adversos en pacientes admitidos con enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19).

Agradecimientos

A todo el equipo del servicio de la UCI del Sanatorio Allende. Al Dr. Camilo González por su apoyo entrañable.

Fuente de financiación

El presente estudio no tuvo financiación ni patrocinador.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Declaración de autoría

V. González realizó la concepción y diseño de investigación, adquisición, análisis e interpretación de los

datos. C. Galletti contribuyó con el diseño de la investigación e interpretación de los datos. R. Álvarez Vizzone, Y. Saldívar, A. Aliscioni y U. Saya contribuyeron en la recolección de datos. Todos los autores redactaron y revisaron el manuscrito, acordaron ser plenamente responsables de garantizar la integridad y precisión del trabajo y leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Referencias bibliográficas

1. Arboleda JF, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D Supplementation: A Potential Approach for Coronavirus/COVID-19 Therapeutics? *Front Immunol.* 2020;11:1523. doi: 10.3389/fimmu.2020.01523
2. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the antiviral state. *J Clin Virol.* 2011;50(3):194-200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006
3. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011;7(6):337-45. doi: 10.1038/nrendo.2010.226
4. Aranow C. Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med.* 2011;59(6):881-86. doi: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755
5. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health.* 2020;13(10):1373-380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021
6. Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients. *medRxiv.* doi: 10.1101/2020.04.08.20058578
7. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988
8. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019;23(2):1-44. doi: 10.3310/hta23020
9. 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;91(5):1255-60. doi: 10.3945/ajcn.2009.29094
10. Loeb M, Duc Dang A, Dinh Thiem V, Hanabalan V, Wang B, Binh Nguyen N, et al. Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. *Influenza Other Respir Viruses.* 2019;13(2):176-83. doi: 10.1111/irv.12615
11. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo Jr CA. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):384-90. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560

12. Lau, FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, et al. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. medRxiv. doi: 10.1101/2020.04.24.20075838
13. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerds S, Martens GA. Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence of two pandemics. medRxiv. doi: 10.1101/2020.05.01.20079376
14. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):561-65. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.050
15. Darling AL, Ahmadi KR, Ward KA, Harvey NC, Alves AC, Dunn-Walters DK, et al. Vitamin D status, body mass index, ethnicity and COVID-19: Initial analysis of the first-reported UK Biobank COVID-19 positive cases (n 580) compared with negative controls (n 723). medRxiv. doi: 10.1101/2020.04.29.20084277
16. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US);2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> doi: 10.17226/13050
17. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
18. Amrein K, Zajic P, Schnedl C, Waltensdorfer A, Fruhwald S, Holl A, et al. Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit Care*. 2014;18(2):R47. doi: 10.1186/cc13790
19. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(4):765-71. doi: 10.1007/s40618-020-01370-x
20. Herrera-Quintana L, Gamarra-Morales Y, Vázquez-Lorente H, Molina-López J, Castaño-Pérez J, Machado-Casas JF, et al. Bad Prognosis in Critical Ill Patients with COVID-19 during Short-Term ICU Stay regarding Vitamin D Levels. *Nutrients*. 2021;13(6):1988. doi: 10.3390/nu13061988
21. AlSafar H, Grant WB, Hijazi R, Uddin M, Alkaabi N, Tay G, et al. COVID-19 Disease Severity and Death in Relation to Vitamin D Status among SARS-CoV-2-Positive UAE Residents. *Nutrients*. 2021;13(5):1714. doi: 10.3390/nu13051714
22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054-062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
23. Alipio M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with coronavirus-2019 (COVID-2019). *SSRN Electronic Journal*. 2020. doi: 10.2139/ssrn.3571484
24. Sulli A, Gotelli E, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, et al. Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2021;13(3):717. doi: 10.3390/nu13030717
25. Quraishi SA, McCarthy C, Blum L, Cobb JP, Camargo CA Jr. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels at Initiation of Care and Duration of Mechanical Ventilation in Critically Ill Surgical Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):273-8. doi: 10.1177/0148607114566276
26. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(4):611-5. doi: 10.1093/ajcn/75.4.611
27. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 2020;12(11):3361. doi: 10.3390/nu12113361
28. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife*. 2020;9:e59177. doi: 10.7554/eLife.59177
29. Mason RJ. Thoughts on the alveolar phase of COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(1):L115-L120. doi: 10.1152/ajplung.00126.2020
30. Rehan VK, Torday JS, Peleg S, Gennaro L, Vouros P, Padbury J, et al. 1 α ,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D₃, a natural metabolite of 1 α , 25-dihydroxy vitamin D₃: production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells. *Mol Genet Metab*. 2002;76(1):46-56. doi: 10.1016/s1096-7192(02)00022-7
31. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D₃ on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(15):1520-30. doi: 10.1001/jama.2014.13204