Actual. Osteol 2024; 20(2): 68-82.
https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/index

ARTÍCULO ORIGINAL */ Original*

PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Milena Komornicki[1], Mirena Buttazzoni[1], Luisa C.Plantalech[1], Betiana M. Perez[1], Andrea Kozak[2], Graciela B. Jiménez[3], María Diehl[1]

[1] Sección Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina
[2] Laboratorio de Endocrinología Hormonal y Genética. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina
[3] Laboratorio Central. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

Resumen

Introducción: la pandemia por SARS-CoV-2 impulsó la investigación de predictores de la enfermedad y propuestas terapéuticas. Numerosos estudios describieron el efecto protector de la vitamina D (VD) en infecciones respiratorias. Sin embargo, existen controversias sobre su beneficio en la progresión del COVID-19.

Objetivos: evaluar la prevalencia de la deficiencia de VD (DVD) en pacientes hospitalizados por COVID-19 y su asociación con la gravedad de la enfermedad.

Métodos: estudio de cohorte prospectivo. Se incluyeron 250 pacientes (≥ 50 años) internados por COVID-19 entre el 01/09/2020 y el 31/06/2021. Se analizaron los niveles de 25(OH)D, comorbilidades, marcadores inflamatorios, requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica, ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y mortalidad. La DVD se definió como < 20 ng/mL. La asociación entre VD y mortalidad se evaluó con un modelo de regresión logística.

Resultados: la edad media fue de 73,4 ± 11 años, 49,2% eran hombres. La mediana de 25(OH)D fue de 20,2 ng/mL. La DVD fue del 49,2% y la hipovitaminosis D (< 30 ng/mL) del 77,2%. El índice de Charlson fue más alto en pacientes con DVD (p=0,02). Los niveles de VD no se correlacionaron con la saturación de oxígeno, marcadores inflamatorios, ventilación mecánica, ingreso en UCI y muerte. En el análisis de mortalidad, el nivel de VD no resultó un factor pronóstico.

Conclusión: la prevalencia de DVD fue del 49,2%. No encontramos asociación entre los niveles de VD y la gravedad del COVID-19, acorde con varios estudios existentes.

Palabras clave: COVID-19, deficiencia de vitamina D, gravedad, mortalidad.

**E-mail: milenakomornicki@gmail.com*

PREVALENCE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS

Abstract:

Introduction: *The emergence of the SARS-CoV-2 pandemic presented numerous challenges, including identifying disease predictors and developing effective therapeutic options. Numerous studies have reported the potential protective effect of vitamin D (VD) against respiratory infections. However, the literature remains inconclusive regarding the benefits of VD on COVID-19 progression.*

Objectives: This study aimed to assess the prevalence of VD deficiency (VDD) and its association with COVID-19 severity in hospitalized patients.

Methods: *prospective cohort study. We enrolled 250 adults (≥50 years) of both sexes with COVID-19 admitted between 2020-09-01 and 2021-06-31. VD levels, comorbidities, inflammatory markers, oxygen or mechanical ventilation needs, ICU admission, and mortality were analyzed. VDD was defined as <20 ng/mL. The association between VD value and death was evaluated with a logistic regression model.*

Results: *Mean age was 73.4 ± 11 years, and 49% males. Median VD level was 20.2 ng/mL. The prevalence of VDD was 49.2% (n 123; CI95 43-55.4%). Hypovitaminosis D (<30 ng/mL) was observed in 77.2%. Patients with VDD had a higher Charlson index (p=0.02). VD levels did not correlate with oxygen saturation, inflammatory markers, or severity events (mechanical ventilation, ICU admission and death). In a mortality analysis, VD level was not a prognostic factor (OR 0.98 CI 0.95-1; p 0.1).*

Conclusion: *The prevalence of VDD in our cohort was 49.2%. We found no association between VD levels and COVID-19 severity, similar to several published studies.*

Key words: *COVID, vitamin D deficiency, severity outcomes, mortality.*

Introducción

La pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2 implicó múltiples desafíos para la humanidad, entre ellos, encontrar factores predictores de la enfermedad y propuestas terapéuticas.

En las primeras etapas de la enfermedad, el sistema inmune es responsable de eliminar el virus y, por lo tanto, las estrategias para mejorar la respuesta inmune son importantes. Cuando la enfermedad progresa, se produce inflamación pulmonar y fibrosis debido a la liberación de citocinas proinflamatorias, a saber, interleucina (IL) -1B e IL-18 por macrófagos activados y células T auxiliares tipo 1(Th1).[1]

La vitamina D, conocida por su papel en la homeostasis del calcio, ejerce también importantes funciones inmunomoduladoras. Su receptor intracelular y la enzima 1-alfa hidroxilasa (CYP27B1) se expresan en diversos tejidos, incluyendo el sistema inmune, lo que sugiere un papel autocrino y paracrino en la regulación de la respuesta inmune.[2]

El efecto inmunomodulador está dado fundamentalmente por la inhibición de las citoquinas proinflamatorias Th1 y la inducción de las citoquinas antiinflamatorias Th2 y de las células T regulatorias, lo que podría contribuir a limitar el daño tisular asociado a procesos inflamatorios exacerbados. Asimismo, la inducción de péptidos antimicrobianos como las catelicidinas y defensinas podrían disminuir la replicación viral. La vitamina D favorece además el mantenimiento de las uniones intercelulares, cuya integridad se ve afectada por el virus.[3]

En el pasado, los coronavirus y los virus de la influenza (gripe) han exhibido una estacionalidad muy alta, con brotes que ocurren preferentemente durante el invierno,[4] período en el

cual también se evidencian en mayor proporción los niveles deficientes de vitamina D en la población.

Numerosos trabajos describen el efecto protector de la vitamina D en las infecciones respiratorias. Varios estudios observacionales han demostrado una asociación independiente entre concentraciones sérica bajas de 25(OH) colecalciferol y la susceptibilidad a infecciones respiratorias agudas (IRA).[4,5] En una revisión sistemática y metanálisis de 25 ensayos clínicos, Martineau y cols. concluyeron que la suplementación con vitamina D protege contra la IRA.[6] Algunos estudios *in vitro* demostraron que la vitamina D disminuye la respuesta inflamatoria en el epitelio de las vías respiratorias durante la infección por virus sincitial respiratorio.[7] Asimismo, la suplementación con vitamina D evidenció reducción en los días de hospitalización en pacientes ventilados en UCI.[8]

En nuestro medio, la deficiencia de vitamina D es una condición frecuente. Diversos estudios poblacionales reportaron una prevalencia que ronda el 60% en adultos al final del invierno.[9]

La literatura es controvertida sobre el uso beneficioso de vitamina D (VD) en la evolución del COVID-19. Existe bibliografía que postula una asociación inversa entre niveles deficientes de vitamina D y severidad de la enfermedad en pacientes infectados, mientras que aquellos pacientes con niveles más elevados presentaban una mayor probabilidad de cursar con síntomas leves.[10-14]

Los objetivos de este estudio son evaluar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con edad igual o mayor a 50 años internados por COVID-19, y el nivel de vitamina D como factor pronóstico en la evolución de estos pacientes.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la sede central del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) en el período comprendido entre el 1 de septiembre de 2020 y el 31 de junio de 2021.

Se incluyeron pacientes con edad ≥ 50 años con diagnóstico de COVID-19 realizado a través del test de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en material de hisopado nasofaríngeo. Se excluyeron pacientes con hipercalcemia por hiperparatiroidismo primario o dependiente de vitamina D. Se midió el nivel de 25-hidroxi-colecalciferol (25(OH)D) a todos los participantes, mediante un ensayo de quimioluminiscencia de Abbott. Según el valor de (25(OH)D) se categorizaron en insuficiencia (< 30 ng/mL), deficiencia (< 20 ng/mL) y deficiencia grave (< 10 ng/mL).[15]

Los datos se obtuvieron a través de la historia clínica digital. Las características demográficas incluidas fueron edad, sexo e índice de masa corporal (IMC). Se contempló la presencia de comorbilidades asociadas a peor pronóstico de COVID-19. Además, se evaluó si presentaban suplementación con vitamina D o no antes de la internación.

Las variables utilizadas para evaluar la severidad del COVID-19 fueron mortalidad intrahospitalaria, estadía hospitalaria global, ingreso y duración en unidad de cuidados intensivos (UCI), requerimiento y duración de asistencia respiratoria mecánica (ARM) u oxígeno (O_2) suplementario, saturación de O_2 y/o deterioro del sensorio al ingreso hospitalario, así como el desarrollo de neumonía, insuficiencia renal aguda, tromboembolismo pulmonar y síndrome coronario agudo. Los parámetros bioquímicos incluidos (se consideró el primer valor en la internación) fueron calcemia corregida por albúmina (mg/dL), creatinina sérica (mg/dL), proteína C reactiva (mg/L), dímero D (ng/mL), recuento de leucocitos y linfocitos.

Además se clasificaron los pacientes por la escala de severidad propuesta por los *Central Disease Centers* (CDC) de los Estados Unidos[16] en leve (sin neumonía o neumonía leve), severa (presencia de disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30/min, saturación de oxígeno en sangre ≤ 93%, presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado < 300, y/o infiltrados pulmonares > 50% dentro de

las 24 a 48 horas) y crítica (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción o insuficiencia orgánica múltiple).

Si existe un aumento real del evento muerte intrahospitalaria con *odds ratio* de 5,29 en el grupo de pacientes con (25(OH)D) < 20 ng/mL,[17] se requeriría una muestra de 50 pacientes (25 en cada rama) para tener un 80% de certeza del efecto. Este cálculo fue realizado con la herramienta Stata 13®. Dada la disponibilidad de 250 reactivos para medición de (25(OH)D), la muestra se extendió a dicho número, para evaluar el impacto de los valores de vitamina D en la ocurrencia de otros eventos.

Análisis de datos

Se describieron las variables categóricas como porcentaje y frecuencia absoluta, las continuas con media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIC) acorde con la distribución. Se reportó la prevalencia de hipovitaminosis D con su porcentaje e intervalo de confianza (IC) 95%.

Se evaluó la asociación entre el valor de 25OHD y muerte con un modelo de regresión logística, se presentaron con *odds ratio* (OR) crudos y ajustados con su IC 95%.

Se consideró estadísticamente significativo un p valor ≤ 0,05. Se utilizó el *software* Stata® versión 13.

El estudio se realizó de acuerdo con la normativa legal vigente: Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25326/00 (Ley de Habeas data) y la Ley 26529/09 (Ley de Derechos del Paciente en su relación con los profesionales e Instituciones de la Salud). Se consideró la normativa internacional vigente: la Declaración de Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del HIBA.

Se solicitó consentimiento informado a todos los pacientes.

El director del hospital y el jefe de servicio estaban informados del protocolo.

Resultados

Se incluyeron 250 pacientes en el período incluido entre septiembre de 2020 y junio de 2021. La edad media de la población fue de 73,4 años (DE 11), y el 63,6% era mayor de 70 años. La proporción de hombres y mujeres fue similar. La mediana de vitamina D del total de la población fue de 20,2 ng/mL (RIC 13-28). El 31% de los participantes recibía suplemento de colecalciferol; estos presentaron niveles más elevados de (25(OH)D) (mediana 33,3 ng/mL; RIC 24,6-44,1) en comparación con aquellos no suplementados (mediana 15,9 ng/mL; RIC 10,5-22,2; p < 0,001).

La mayoría de los pacientes presentaba al menos una comorbilidad, entre ellas las más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la obesidad. En lo que respecta a hábitos tóxicos, un porcentaje muy bajo de la población era tabaquista activo y enolista, mientras que una cuarta parte era extabaquista.

Con respecto a los parámetros enunciados anteriormente no hubo diferencias significativas en pacientes con y sin deficiencia de vitamina D.

Los pacientes con deficiencia de vitamina D presentaron en mayor proporción índice de Charlson ≥ 4 (p 0,02) (Tabla 1).

Los datos bioquímicos al ingreso hospitalario se detallan en la Tabla 2. Casi la totalidad de los pacientes tenían niveles elevados de PCR. No hubo asociación entre los niveles de vitamina D y los parámetros de inflamación (Tabla 2).

La prevalencia de deficiencia de vitamina D fue de 49,2% (n 123; IC 0,75-2,53). Considerando como punto de corte para hipovitaminosis D valores < 30 ng/mL, estaba presente en un 77,2% (n=193) de la población (Figura 1).

No hubo diferencias significativas en los parámetros de gravedad del COVID-19 analizados en pacientes deficientes versus no deficientes, entre los cuales incluimos requerimiento y duración de oxígeno suplementario y asistencia respiratoria mecánica, estadía hospitalaria total, ingreso y duración de estadía

Tabla 1. Características basales de pacientes internados por COVID-19 mayores de 50 años en el período 2020 a 2021 (n=250)

Característica % (n)	Global	Deficiencia de Vitamina D (< 20 ng/mL)	Sin deficiencia de Vitamina D (≥ 20 ng/mL)	p
Edad (años), media (DE)	73,3 (11)	73,5 (11)	72,6 (11)	0,55
IMC (kg/m^2), media (DE)	29,0 (5,5)	29,1 (5,6)	28,8 (5,5)	0,7
Sexo masculino	49,2 (123)	50,7 (98)	43,8 (25)	0,36
Institucionalización previa a la internación	7,6 (19)	7,7 (15)	7,0 (4)	0,85
Suplementación con vitamina D	31,6 (79)	6,5 (8)	55,9 (71)	< 0,001
Corticoterapia	5,2 (13)	8,7 (5)	4,1 (8)	0,17
Fumador	4 (10)	2,5 (5)	8,7 (5)	0,03
Extabaquismo	27,6 (69)	29,0 (56)	22,8 (13)	0,35
Enolismo	2 (5)	2,6 (5)	0 (0)	0,22
Trasplante	3,2 (8)	2,6 (5)	5,2 (3)	0,31
Comorbilidades	90,8 (227)	93,6 (114)	88,9 (113)	0,31
Índice de Charlson				
≥ 2	29,2 (73)	26 (32)	32,2 (41)	0,27
≥ 4	8 (20)	12,1 (15)	3,9 (5)	0,02
Obesidad	41,3 (103)	41,1 (79)	42,1 (24)	0,89
Obesidad clase 3 (IMC > 40 km/m^2)	4,4 (11)	5,5 (7)	3,3 (4)	0,39
HTA	58,8 (147)	59,5 (115)	56,1 (32)	0,64
DBT	18,4 (46)	19,1 (37)	15,7 (9)	0,33
ICC	4 (10)	3,6 (7)	5,2 (3)	0,58
Enf. cerebrovascular	6,4 (16)	6,2 (12)	7,0 (4)	0,83
Enf. coronaria	8,8 (22)	8,8 (17)	8,7 (5)	0,99
Fibrilación auricular	12,8 (32)	13,4 (26)	10,5 (6)	0,56
IRC	11,2 (28)	10,8 (21)	12,2 (7)	0,77
EPOC	11,2 (28)	9,8 (19)	15,7 (9)	0,21
Asma	7,6 (19)	6,2 (12)	12,2 (7)	0,13
Neoplasia	17,6 (44)	19,1 (37)	12,2 (7)	0,23
Inmunosupresión	8,8 (22)	9,3 (18)	7,0 (4)	0,59

en unidad de cuidados intensivos, desarrollo de insuficiencia renal aguda o trombosis venosa y mortalidad intrahospitalaria (Tabla 3).
Se analizó también la gravedad del COVID a través de la escala de los CDC sin encontrarse diferencias al dividir la población según el estado de vitamina D (Figura 2).

Se analizaron las características basales de los pacientes en un modelo de regresión logística cuya variable dependiente fue la deficiencia de vitamina D. Los factores que resultaron estadísticamente significativos fueron la suplementación con vitamina D como factor protector y el índice de Charlson ≥ 4 como factor predisponente.

Tabla 2. Parámetros bioquímicos basales predictores de gravedad en pacientes internados por COVID-19.

Variable	n	Global	Deficiencia VIT D (< 20 ng/mL)	Sin deficiencia VIT D (≥ 20 ng/mL)	p
Leucocitos, mediana (RIC)	250	6315 (4937-8370)	6194 (4736-8712)	6421 (5174-8138)	0,3
Linfocitos, mediana (RIC)	250	718 (486-1070)	770 (519-1114)	681 (452-1024)	0,4
PCR mg/L, mediana (RIC)	212	72,65 (36-130)	74,9 (36-132)	64,4 (35-126)	0,8
Dímero D ng/L, mediana (RIC)	119	1072 (667-1714)	1166 (680-1808)	971 (618-1602)	0,9
Creatinina mg/dL, mediana (RIC)	250	0,905 (0,74-1,16)	0,9 (0,74-1,16)	0,91 (0,75-1,15)	0,9
Calcio mg/dL, media (DE)	109	8,9 (0,45)	8,9 (0,47)	8,8 (0,53)	0,5

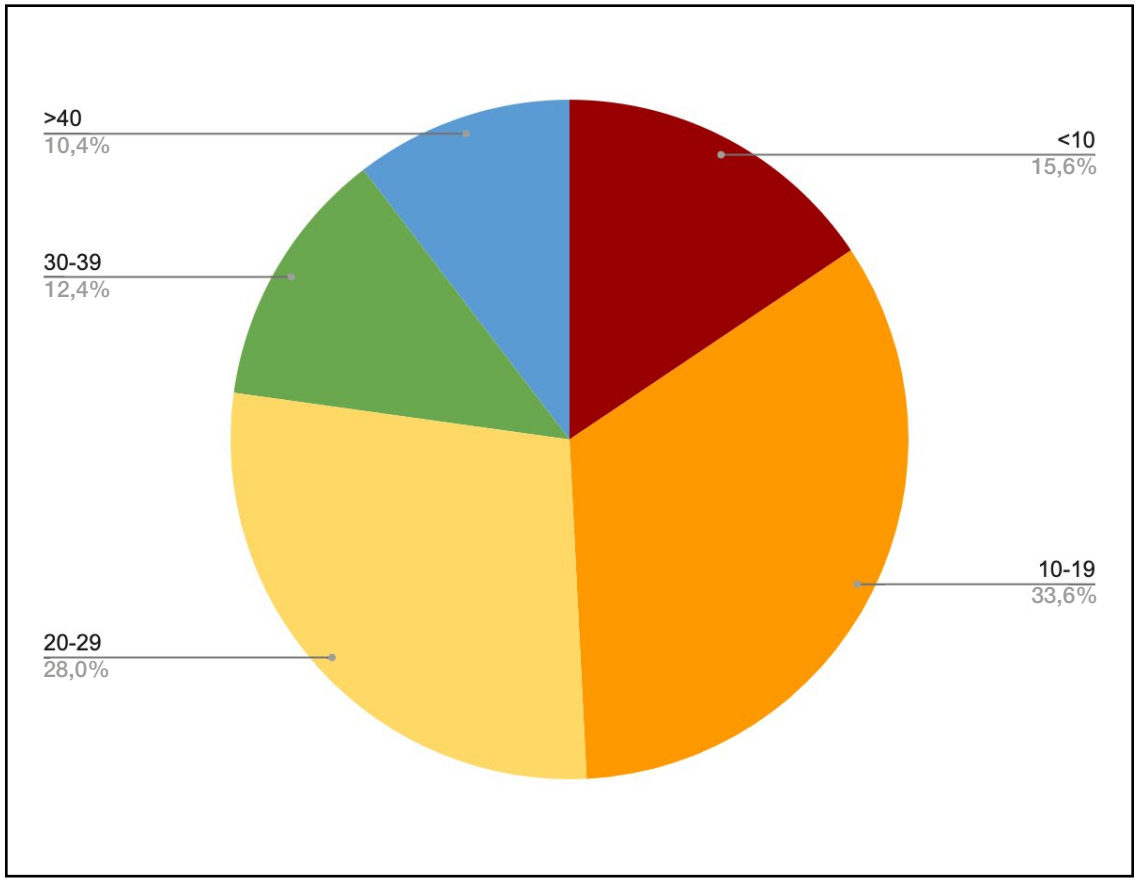

Figura 1. Estratificación de niveles de vitamina D en población hospitalizada por COVID-19.

Tabla 3. Parámetros de gravedad, complicaciones y mortalidad según estado nutricional de vitamina D en una población con COVID-19 (n = 250)

Eventos	Global	Deficiencia (25(OH)D < 20 ng/mL) n=123	Sin deficiencia (25(OH)D ≥ 20 ng/mL) n=127	OR (IC 95%)	p
Oxigenoterapia % (n)	78,8 (197)	77,2 (95)	80,3 (102)	0,83 (0,45-1,52)	0,55
ARM % (n)	21,6 (54)	23,6 (29)	19,7 (25)	1,25 (0,68-2,3)	0,45
Estadía hospitalaria total, días (mediana, RIC)	10 (7-17)	11 (7-18)	9 (7-15)	1,11 (0,75-1,8)	0,25
Ingreso en UCI % (n)	28 (70)	29,2 (36)	26,8 (34)	1,13 (0,65-1,9)	0,66
Estadía en UCI, días (mediana, RIC)	10 (7-17)	17 (10-24)	12,5 (6,8-28)	1,09 (0,62-1,89)	0,17
Días de ARM, días (mediana, RIC)	15,5 (9-28)	17 (10,5-27)	14 (8-30)	1,26 (0,69-2,3)	0,27
Días de O_2, días (mediana, RIC)	7 (1-13)	7 (1-15)	7 (1-3)	0,83 (0,45-1,52)	0,92
Insuficiencia renal aguda % (n)	25,6 (64)	24,4 (30)	26,7 (34)	0,88 (0,49-1,56)	0,76
Trombosis venosa % (n)	4,8 (12)	7,3 (9)	2,4 (3)	3,26 (0,86-12,4)	0,08
Mortalidad intrahospitalaria % (n)	28 (70)	31,7 (39)	24,4 (31)	1,44 (0,83-2,50)	0,24

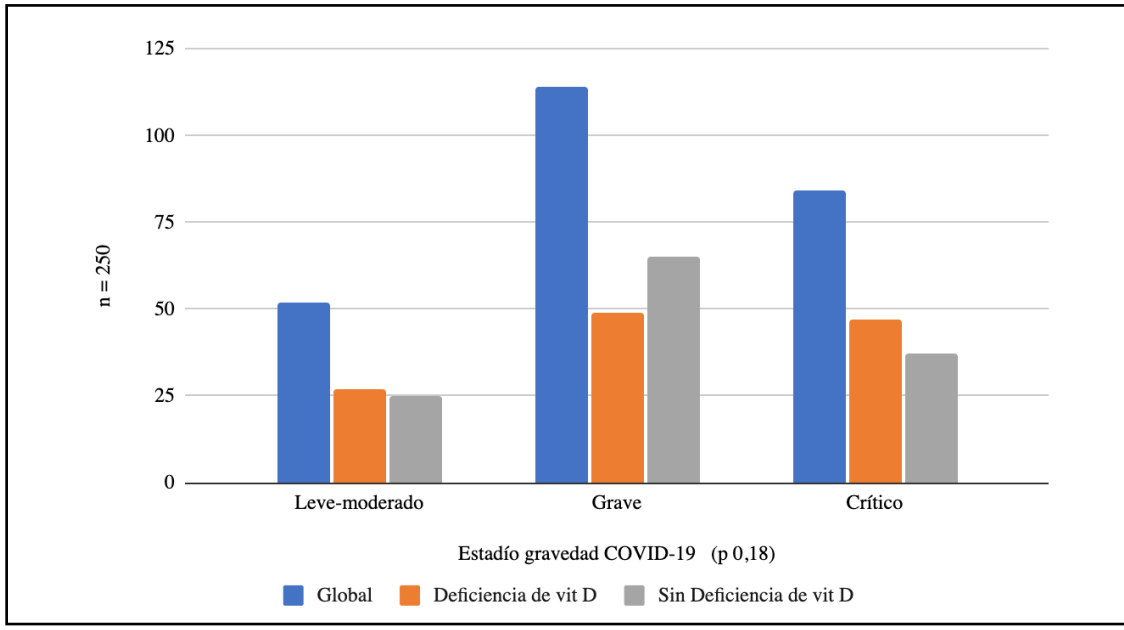

Figura 2. Gravedad de COVID-19 evaluado por la escala de los Centers for Disease Control and Prevention, y estado de vitamina D.

Luego de realizar el análisis multivariado con tabaquismo, demencia, suplementación con vitamina D y Charlson ≥ 4, estos últimos dos factores continuaron siendo estadísticamente significativos adicionando demencia como un factor predisponente (Tabla 4).

En la evaluación de la sobrevida de la población mediante la curva de Kaplan-Meier no hubo diferencias entre la población con y sin deficiencia de vitamina D (Figura 3).

En el análisis multivariado se observó que los factores asociados a mortalidad fueron edad, sexo masculino, neoplasia, demencia y saturación de oxígeno. No se observó que la deficiencia de vitamina D fuera un factor predictivo de muerte (Tabla 5).

La mortalidad global fue del 28% (n=70). Resultó mayor en pacientes añosos y en varones con una mediana de vitamina D de 17,3 ng/mL (RIC 13-25,3), más baja que en sobrevivientes, pero no resultó estadísticamente significativa (p 0,15).

Discusión

Numerosos estudios han evaluado la asociación entre la vitamina D y COVID-19, con resultados controvertidos.[18] El posible rol de la vitamina D en enfermedades infecciosas se extrapola por su función reguladora sobre la inmunidad adquirida e innata.

Tabla 4. Análisis univariado y multivariado de factores asociados a deficiencia de vitamina D

Variable	OR (IC 95%)	p
Análisis univariado		
Edad	10,1 (0,99-1,03)	0,23
IMC	0,99 (0,95-1,04)	0,672
PCR	0,99 (0,99-1,00)	0,50
Calcio	1,28 (0,55-3,00)	0,56
Dímero D	1,00 (0,99-1,00)	0,35
Charlson	1,05 (0,90-1,23)	0,50
Sexo masculino	0,85 (0,51-1,39)	0,52
Obesidad	1,09 (0,66-1,80)	0,73
HTA	1,19 (0,72-1,97)	0,49
DBT	0,75 (0,39-1,43)	0,39
Tabaquismo	0,24 (0,05-1,18)	0,08
Enf. coronaria	1,03 (0,43-2,48)	0,93
ERC	0,59 (0,26-1,31)	0,20
Corticoterapia previa	0,44 (0,13-1,47)	0,18
Neoplasia	1,62 (0,83-3,14)	0,15
Demencia	2,22 (0,91-5,40)	0,07
Suplemento vitamina D	0,05 (0,02-0,12)	< 0,0001
Geriátrico	1,85 (0,70-4,87)	0,21
Charlson ≥ 2	0,73 (0,42-1,27)	0,27
Charlson ≥ 4	3,38 (1,19-9,63)	0,02
Análisis multivariado		
Tabaquismo	0,28 (0,039-1,99)	0,24
Demencia	6,35 (1,67-24,18)	0,007
Suplemento vitamina D	0,03 (0,01-0,09)	< 0,0001
Charlson ≥ 4	6,20 (1,38-27-9)	0,017

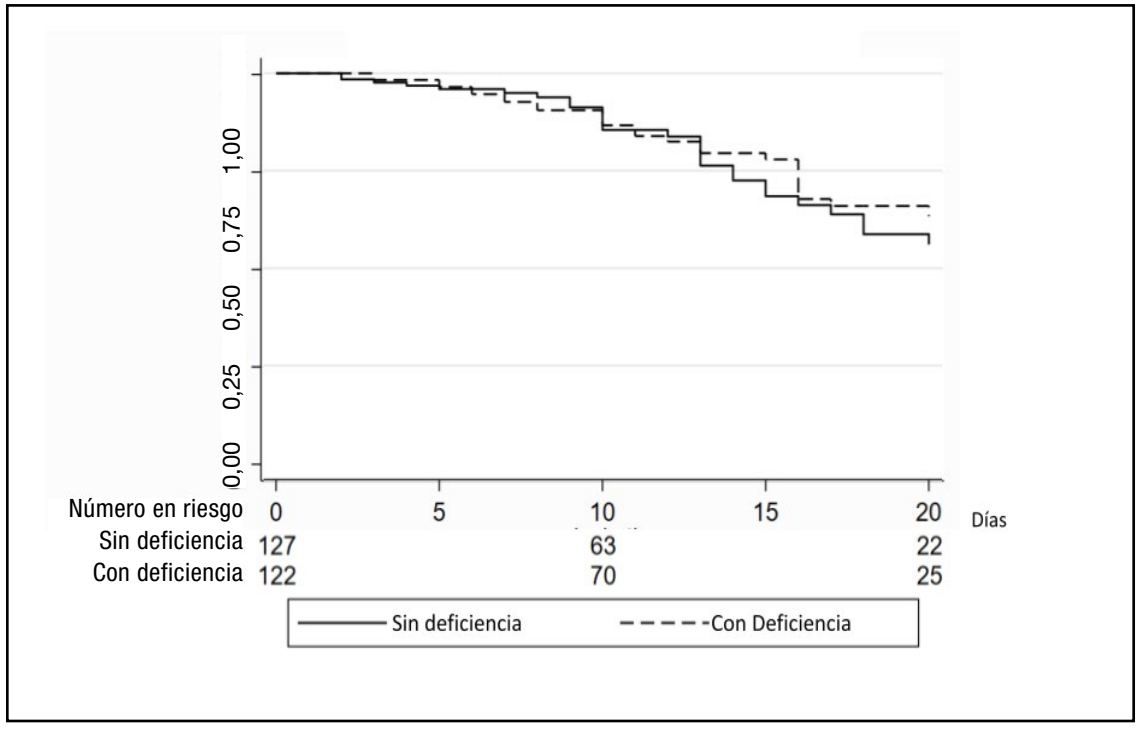

Figura 3. Curva Kaplan-Meier para la probabilidad de supervivencia según el nivel de vitamina D.

Tabla 5. Análisis multivariado de factores asociados a mortalidad por COVID-19

	OR (IC 95%)	p	OR ajustado (IC 95%)	p
Vitamina D	0,97 (0,95-1)	0,074	0,97 (0,95-1)	0,09
Edad	1,04 (1-1,07)	0,004	1,06 (1,02-1,10)	< 0,0001
Sexo masculino	2,35 (1,3-4,1)	0,003	3,66 (1,79-	< 0,0001
Obesidad	1,87 (0,96- 3,67)	0,065	1,93 (0,96-3,86)	0,06
Neoplasia	2,3 (1,17-4,53)	0,015	2,61 (1,13-5,98)	0,023
Demencia	2,89 (1,23-6,80)	0,015	3,57 (1,17-10,87)	0,024
Saturación O_2	0,88 (0,82-0,94)	< 0,0001	0,84 (0,78-0,91)	< 0,0001
HTA	0,91 (0,52-1,59)	0,74	0,56 (0,27-1,17)	0,12
DBT	1,87 (0,96-3,67)	0,065	2,01 (0,89-4,66)	0,08

En el período de la pandemia por COVID-19 aumentó el interés en el efecto protector de la vitamina D en enfermedades respiratorias; es por ello que se realizaron trabajos observacionales evaluando los niveles de vitamina D en el curso de la enfermedad y su influencia sobre la mortalidad con resultados divergentes.[19-21] Asimismo algunos trabajos de intervención en los cuales se administraron altas dosis de vitamina D a pacientes internados por COVID-19 sin obtener resultados que demostraran la influencia de la vitamina D en la evolución de la enfermedad.[22-24]

La población que tuvo mayor mortalidad por COVID-19 presentaba características similares a los pacientes con mayor riesgo de deficiencia de vitamina D, entre ellos la edad avanzada, el sexo masculino y la obesidad. Es conocido que los adultos mayores tienen menores niveles de vitamina D, pues con el paso de los años disminuye la capacidad de la piel para producir vitamina D_3, además de presentar más comorbilidades. Esta población generalmente registra menor exposición al sol, mayor confinamiento y limitación en la movilidad.[25]

En nuestra institución se planteó evaluar esta asociación en forma prospectiva en adultos mayores hospitalizados. Para estratificar a los pacientes según el estado nutricional de vitamina D, definimos la deficiencia de vitamina D al valor menor de 20 ng/mL y la hipovitaminosis D al valor inferior a 30 ng/mL, según la clasificación propuesta por la Endocrine Society en el año 2011.[15] Es importante tener en cuenta que estos valores pueden variar ligeramente según las guías de diferentes países o regiones, pero los valores mencionados son ampliamente aceptados en la literatura médica internacional.[26,27] La deficiencia de vitamina D se observó en la mitad de nuestra población y la de hipovitaminosis D en el 77,2%. En un estudio observacional similar en donde se investigaron los niveles de vitamina D en pacientes con COVID-19 realizado en nuestro medio, el 58% de la población presentaba deficiencia de vitamina D.[21] Las diferencias de la prevalencia del trabajo citado con nuestra población se pueden explicar porque se excluyeron los pacientes que recibían suplementación con vitamina D y se incluyeron pacientes ambulatorios, mientras que el 30% de nuestros pacientes recibían suplemento con colecalciferol.

Existe heterogeneidad en los diferentes estudios ya que analizaron diferentes puntos de corte de vitamina D al momento de realizar los análisis. En el trabajo de Maghbooli, en donde se evaluaron pacientes internados con COVID-19, dividieron a la población en suficientes (VD > 30) e insuficientes (VD < 30); como resultado presentó insuficiencia de vitamina D el 67,2%.[19] A diferencia de nuestro estudio, estos autores incluyeron a pacientes adultos a partir de los 18 años de edad, mientras que nosotros incluimos a mayores de 50 años.

En nuestra cohorte destacamos que no hubo diferencias en los niveles de vitamina D entre varones y mujeres. Considerando las comorbilidades, edad e índice de masa corporal de los pacientes no encontramos diferencias significativas en deficientes y no deficientes. Estos resultados difieren de los estudios poblacionales realizados en la Argentina,[25,28,29] posiblemente porque nuestra población tiene un 31% de pacientes que recibían suplementación, a diferencia de algunos de estos estudios que excluyeron a pacientes suplementados, y a cambios de estilo de vida en esta generación con mayor exposición solar, aunque este dato no lo tenemos evaluado. Las comorbilidades que se presentaron con mayor frecuencia fueron obesidad e hipertensión arterial (HTA), coincidiendo con lo reportado en un estudio argentino multicéntrico de pacientes internados por COVID-19.[30]

Los pacientes tabaquistas presentaron niveles más altos de vitamina D. Esto podría explicarse porque en este subgrupo había un porcentaje mayor de pacientes que recibían suplemento de vitamina D (60%).

En nuestro trabajo no observamos diferencias en los parámetros bioquímicos de inflamación (PCR y leucocitos) e hipercoagulabilidad (dímero D) entre los grupos de pacientes con y sin deficiencia de vitamina D. Hallazgos similares fueron observados por Sezto y Huțanu.[20,31] Por su parte, García y cols. observaron mayores niveles de LDH y ferritina.[21]

Varios estudios observacionales mostraron asociaciones inversas entre el nivel sérico de 25(OH)D y el riesgo de desarrollar COVID-19 grave, incluido un mayor riesgo de mortalidad, ingreso en UCI, duración de la estadía en UCI y necesidad y duración de ventilación mecánica.[19,21,32] En la Argentina, García y cols. realizaron un estudio multicéntrico de cohortes en el cual observaron que los niveles de vitamina D se correlacionaron negativamente con los días de hospitalización, el ingreso en UCI, la gravedad del COVID-19 medido por puntaje (*score*) de NEWS y el requerimiento de oxígeno.[21] Maghbooli y cols. estudiaron a pacientes hospitalizados por COVID, con el hallazgo de que aquellos con insuficiencia de vitamina D (< 30 ng/mL) presentaron mayor grado de inconciencia, hipoxia y severidad.[19] En nuestro trabajo no observamos diferencias significativas en los parámetros de gravedad entre deficientes y no deficientes. Resultados similares se describen en un metanálisis que incluyó 20 estudios observacionales, en los cuales se demostró que el nivel de vitamina D no se asoció estadísticamente con la mortalidad, el ingreso en UCI, la necesidad de asistencia respiratoria y la duración de la estancia hospitalaria.[33]

Si consideramos como variable dependiente el nivel de 25(OH)D, únicamente el índice de Charlson ≥4 se asoció a deficiencia de vitamina D en esta cohorte de pacientes.

La mortalidad global de nuestra población fue 28%, no hubo diferencias significativas entre esta variable en pacientes con y sin deficiencia de vitamina D. Este porcentaje elevado puede deberse a que se incluyó a pacientes mayores de 50 años y hospitalizados, por ende de mayor gravedad. Las variables asociadas a mortalidad fueron edad, sexo masculino, neoplasia, demencia y saturación de oxígeno. La mortalidad reportada en estudios similares fue más baja, 16,3%[19] y 18,3%,[32] en los cuales aquellos pacientes con deficiencia de vitamina D se asociaron a mayor mortalidad. Posiblemente esto se deba a que se incluyeron pacientes jóvenes en quienes la mortalidad por la enfermedad es baja y la deficiencia de vitamina D suele estar presente en menor proporción. Otros autores hallaron resultados similares a los de nuestro trabajo, con una mortalidad de alrededor del 20% y sin presentar diferencias en los grupos según el estado de vitamina D.[20,34] Una de las diferencias halladas en las poblaciones de estos estudios es que la media de edad era mayor (similar a la nuestra) en aquellos en quienes no se observó una asociación entre mortalidad y déficit de vitamina D. El metanálisis realizado por Hu y cols. respalda también la ausencia de asociación de mortalidad según el estado de vitamina D,[33] así como tampoco se reporta esta asociación en el trabajo argentino de García y cols.[21]

La curva de Kaplan-Meier para la probabilidad de supervivencia según el nivel de vitamina D no demostró diferencias significativas en pacientes con niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D menores o mayores de 20 ng/mL. En el estudio de Neves y cols., en contraposición con nuestros resultados, se observó una supervivencia menor en aquellos pacientes con niveles deficientes de vitamina D.[32]

Se realizaron estudios de intervención que no lograron demostrar un efecto beneficioso en la evolución de la enfermedad. En el ensayo realizado por Cannata y cols., no hubo diferencias en la estadía hospitalaria, ingreso en UCI y mortalidad entre los pacientes que recibieron un único bolo oral de 100.000 UI de colecalciferol al ingreso hospitalario en comparación con los que no lo recibieron.[24]

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, cuádruple ciego, y suplementación

con 5 mL diarios de aceite de hígado de bacalao, que contiene 400 UI de vitamina D_3, en invierno no se redujo la incidencia de infección por SARS-CoV-2, COVID-19 grave u otras infecciones respiratorias agudas en comparación con el placebo.[23]

Murai y cols. realizaron un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que incluyó a 240 pacientes hospitalizados con COVID-19 moderados a graves. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir una dosis oral única de 200.000 UI de vitamina D_3 o placebo. No encontraron diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria, mortalidad intrahospitalaria, ingreso en UCI o necesidad de ventilación mecánica entre los grupos de vitamina D_3 y placebo.[22]

En la Argentina, Mariani y cols. llevaron a cabo un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego, multicéntrico. Incluyeron 218 pacientes hospitalizados con COVID-19 leve a moderado y factores de riesgo de progresión de la enfermedad. Fueron aleatorizados a una única dosis de 500.000 UI de colecalciferol o placebo. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la duración de estadía hospitalaria, ingreso en UCI o mortalidad intrahospitalaria.[35]

Algunos autores optaron por realizar estudios de intervención con calcifediol. Entrenas Castillo y cols. observaron que aquellos pacientes que recibieron suplemento tuvieron menor ingreso en UCI. Sin embargo, los pacientes del grupo no tratado tenían en mayor proporción diabetes (DBT) e HTA, factores de riesgo conocidos para la progresión desfavorable de la enfermedad.[36]

En una revisión de Cochrane se incluyeron 3 ensayos controlados aleatorizados que evaluaron la administración de suplementos de vitamina D en personas con COVID-19 sin hallar evidencia suficiente para determinar los efectos beneficiosos ni perjudiciales de esta intervención como tratamiento de la enfermedad.[37]

Este estudio presenta algunas limitaciones, entre ellas no se incluyeron pacientes ambulatorios ni menores de 50 años, abarcando solo a aquellos pacientes con elevado riesgo de presentar una mayor gravedad de la enfermedad. Además, el diseño del estudio es observacional, por lo cual no podemos asegurar una relación causal de los eventos analizados.

Las fortalezas de este trabajo son el diseño prospectivo, con una población homogénea, utilizó el mismo laboratorio para establecer los parámetros bioquímicos, con un mismo criterio de atención, infraestructura y tratamiento. La mayoría de los pacientes forman parte de un sistema cerrado de atención de salud (plan de salud HIBA) con similar clase social.

Conclusión

La prevalencia de deficiencia de vitamina D en nuestra población es de 49,2%. No observamos que el nivel de vitamina D sea un factor pronóstico de mortalidad. En nuestro trabajo, acorde con otros trabajos de la literatura, tampoco advertimos la asociación entre los niveles de vitamina D y los eventos relacionados con la gravedad del COVID-19.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: los autores declaran que no han recibido ningún financiamiento o apoyo económico para la realización de este estudio y la preparación de este artículo.

Recibido: 17/08/24
Aceptado: 20/12/24

Referencias

1. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies*. J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34(2):327-31.
2. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):381-400, table of contents.
3. Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1061-94.
4. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1129-40.
5. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr*. 2011;106(9):1433-40.
6. 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.
7. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol.* 2010;184(2):965-74.
8. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Brown LAS, Hao L, et al. High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Transl Endocrinol.* 2016;4:59-65.
9. Fassi J, Russo Picasso MF, Furci A, Sorroche P, Jáuregui R, Plantalech L. [Seasonal variations in 25-hydroxyvitamin D in young and elderly and populations in Buenos Aires City]. *Medicina*. 2003;63(3):215-20.
10. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, et al. Vitamin D Insufficiency is Prevalent in Severe COVID-19. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS). medRxiv*; 2020.
11. Karahan S, Katkat F. Impact of Serum 25(OH) Vitamin D Level on Mortality in Patients with COVID-19 in Turkey. *J Nutr Health Aging.* 2021;25(2):189-96.
12. 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* [Internet]. 2020 May 6; Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8
13. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19. *Ir Med J.* 2020;113(5):81.
14. Dissanayake HA, de Silva NL, Sumanatilleke M, de Silva SDN, Gamage KKK, Dematapitiya C, et al. Prognostic and Therapeutic Role of Vitamin D in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):1484-502.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
16. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
17. Nguyen NN, Raju MNP, da Graca B, Wang D, Mohamed NA, Mutnal MB, et al. 25-hydroxyvitamin D is a predictor of COVID-19 severity of hospitalized patients. PLoS One. 2022;17(5):e0268038.
18. Bilezikian JP, Binkley N, De Luca HF, Fassio

A, Formenti AM, El-Hajj Fuleihan G, et al. Consensus and Controversial Aspects of Vitamin D and COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(5):103442.

19. 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.
20. Szeto B, Zucker JE, LaSota ED, Rubin MR, Walker MD, Yin MT, et al. Vitamin D Status and COVID-19 Clinical Outcomes in Hospitalized Patients. *Endocr Res.* 2021;46(2):66-73.
21. García ML, Mumbach G, Lisdero P, 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):7-13.
22. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients with Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(11):1053-60.
23. Brunvoll SH, Nygaard AB, Ellingjord-Dale M, Holland P, Istre MS, Kalleberg KT, et al. Prevention of COVID-19 and other acute respiratory infections with cod liver oil supplementation, a low dose vitamin D supplement: quadruple blinded, randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2022;378:e071245.
24. Cannata-Andía JB, Díaz-Sottolano A, Fernández P, Palomo-Antequera C, Herrero-Puente P, Mouzo R, et al. A single-oral bolus of 100,000 IU of cholecalciferol at hospital admission did not improve outcomes in the COVID-19 disease: the COVID-VIT-D-a randomised multicentre international clinical trial. *BMC Med*. 2022;20(1):83.
25. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(2):337-42.
26. Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, et al. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society]. *J Bone Miner Metab.* 2017;(35):1-5.
27. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, Castello R, Chiodini I, Falchetti A, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 2018;10(5):546.
28. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiazzo E, Balzaretti M, Oyamburu J, Bonetto A, et al. Hypovitaminosis D in institutionalized elderly in Buenos Aires. *Medicina.* 1997;57(1):29-35.
29. Larroudé M, Moggia MS, Lichtcajer G, Pérez Sainz M, Man Z. Déficit de vitamina D en mujeres osteoporóticas postmenopáusicas con sobrepeso / obesidad. *Actual Osteol* 2012;(8):150-7.
30. Boietti BR, Mirofsky M, Valentini R, Peuchot VA, Cámera LA, Pollán JA, et al. Descriptive analysis of 4776 patients admitted to medical clinic services for COVID-19. Results of the Argentine Multi-Center Registry - REMA-COVID-19. *Medicina.* 2021;81(5):703-14.
31. Huțanu A, Georgescu AM, Voidăzan S, Andrejkovits AV, Negrea V, Dobreanu M. Low Serum Vitamin D in COVID-19 Patients Is Not Related to Inflammatory Markers and Patients' *Outcomes-A Single-Center Experience and a Brief Review of the Literature. Nutrients* [Internet]. 2022 May 10;14(10). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/nu14101998
32. Neves FF, Pott-Junior H, de Sousa Santos S, Cominetti MR, de Melo Freire CC, da Cunha AF, et al. Vitamin D deficiency predicts 30-day hospital mortality of adults with COVID-19. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;50:322-5.

33. Hu Y, Kung J, Cave A, Banh HL. Effects of Vitamin D Serum Level on Morbidity and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2022;25:84-92.
34. Bogliolo L, Cereda E, Klersy C, Stefano LD, Lobascio F, Masi S, et al. Vitamin D 25OH Deficiency and Mortality in Moderate to Severe COVID-19: A Multi-Center Prospective Observational Study. *Front Nutr.* 2022;9:934258.
35. Mariani J, Antonietti L, Tajer C, Ferder L, Inserra F, Sánchez Cunto M, 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.
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. 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.