

**Vitamina D a la admisión y severidad 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\*<sup>1,2</sup>, Cayetano Galletti<sup>1,2</sup>, Romina Álvarez Vizzoni<sup>1</sup>,  
Yanina Saldivar<sup>1</sup>, Nicolás Kessler<sup>1</sup>, Francisco Irades<sup>1</sup>, Estefanía Minoldo<sup>1</sup>, Pablo  
Calcagno<sup>1</sup>, Antonella Aliscioni<sup>1</sup> y Ursula Zaya<sup>1</sup>

1. Servicio de Cuidados Intensivos, Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina.
2. Unidad de Soporte Metabólico y Nutricional, Sanatorio Allende, Córdoba,  
Argentina.

Primero en Línea

**Correspondencia\*:**

Victoria Carolina González. Correo electrónico:

[vgonzalez@sanatorioallende.com](mailto:vgonzalez@sanatorioallende.com)

Recibido: 13 de enero 2023

Aceptado: 11 de marzo 2023

Publicado en línea: 13 de marzo 2023

DOI: 10.35454/rncm.v6n2.485

Obra bajo [licencia Creative Commons \(CC BY-NC-SA 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



### **Puntos claves:**

- Encontramos una alta prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes críticos al ingreso en la UCI.
- Se observó mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes con deficiencia severa de 25(OH)D.
- La deficiencia severa de 25(OH)D, se asocia con una afectación pulmonar más grave.
- La mortalidad, fue significativamente mayor en el grupo con deficiencia severa 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 COVID-19.

### **RESUMEN:**

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

Objetivo: investigar la posible asociación entre deficiencia severa de 25(OH)D a la admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y severidad de la enfermedad en pacientes diagnosticados con COVID-19. Determinar si existe una asociación entre deficiencia severa de 25(OH)D a la admisión, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, comorbilidades y mortalidad.

Métodos: estudio retrospectivo observacional, que incluyó 164 pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados a la unidad de cuidados intensivos 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%) tuvieron 25(OH)D  $\leq$ 12 ng/ml. Los pacientes con deficiencia severa de 25(OH)D tuvieron significativamente mayor probabilidad de COVID-19 severo (OR 2.2, IC95% 1.02 a 5.06, p= 0,049) y presentaron mayor probabilidad de requerir ventilación mecánica invasiva (OR 2.4, IC95% 1.09 a 5.58, p=0.036). La mortalidad, fue significativamente mayor en el grupo con deficiencia severa de 25(OH)D (40% vs 22%, p=0.03), con un OR 2.4, 95%IC 1.07 a 5.32, p=0.031. En el modelo multivariado, el antecedente de enfermedad cardiovascular,

deficiencia severa de 25(OH)D, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y ventilación mecánica invasiva, permanecieron significativos.

Conclusión: este estudio confirma que la deficiencia severa 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 claves: enfermedad Coronavirus 2019; Vitamina D; ventilación mecánica; unidad de cuidados intensivos

### **ABSTRACT:**

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

Objective: investigate the possible 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, need for invasive mechanical ventilation, co-morbidities, and mortality.

Methods: retrospective observational study, including 164 patients with a diagnosis of COVID-19 admitted to the intensive care unit who had plasma 25(OH)D values in 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), with an OR 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, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 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

## INTRODUCCIÓN:

La infección con SARS-CoV-2 puede ocasionar desde síntomas respiratorios leves hasta un síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), fomentado por una tormenta de citoquinas pro-inflamatorias. <sup>(1)</sup>

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 promoviendo la autofagia y exhibiendo así propiedades antivirales y antibacteriales. Otras células inmunes como neutrófilos, células natural killer y células B, expresan catelicidina produciendo un efecto anti-viral. <sup>(2-4)</sup>

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 NF-kB, produciendo disminución de la expresión de genes inflamatorios e impidiendo la producción de citoquina pro-inflamatorias como, interleuquina (Il)1, Il6, Il8, Il12 y el factor de necrosis tumoral alfa en monocitos. <sup>(2-4)</sup>

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 Il4 e Il10, con activación de la respuesta humoral e inhibiendo células Th1, disminuyendo la tormenta de citoquinas, relacionada a la severidad de la enfermedad. <sup>(2,4-7)</sup>

Un reciente meta-análisis de estudios randomizados, sugiere que la 25(OH)D puede disminuir el riesgo de infecciones respiratorias agudas. <sup>(8)</sup> En estudios randomizados caso-control concluyeron, que el déficit de 25(OH)D aumenta el riesgo de infecciones respiratorias virales. <sup>(9,10)</sup> 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 valores  $\geq 30$  ng/ml pueden ser necesarios para una eficiente expresión de catelicidina. <sup>(11)</sup> Grant y col. <sup>(7)</sup>, proponen un rango óptimo entre 40-60 ng/ml de vitamina D.

Estudios retrospectivos determinaron una relación entre valores de 25(OH)D con severidad COVID-19 y entre deficiencia de 25(OH)D y riesgo de presentación pulmonar severa de COVID-19. <sup>(12,13)</sup> 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 vs negativos, luego de ser ajustados por potenciales confundidores. <sup>(14,15)</sup>

Nosotros hipotetizamos que la deficiencia severa de 25(OH)D al ingreso está involucrada en la severidad de la enfermedad COVID-19. Por lo tanto, nuestro objetivo es investigar retrospectivamente, la posible asociación entre deficiencia severa de 25(OH)D a la admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y severidad de la enfermedad en pacientes diagnosticados con COVID-19. Además, determinar si existe una asociación entre deficiencia severa de 25(OH)D a la admisión, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, comorbilidades y mortalidad.

## **MATERIALES Y MÉTODOS:**

Estudio retrospectivo observacional, que incluyó pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados a la unidad de cuidados intensivos, desde julio de 2020 a febrero 2022. Se realizó una búsqueda retrospectiva en el censo de ingresos del Sanatorio Allende de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos entre julio de 2020 a febrero de 2022, con diagnóstico de COVID-19. Se incluyeron a aquellos con PCR positiva por hisopado nasofaríngeo,  $\geq 18$  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 valores plasmáticos  $\leq 12$  ng/ml. <sup>(16)</sup> Los niveles séricos de 25(OH)D total se cuantificaron utilizando un inmunoensayo de Electroquimioluminiscencia (EQL) (Roche Diagnostics®).

Se excluyeron aquellos pacientes con, embarazo, 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, PCR, dímero D y ferritina. Comorbilidades: índice de masa corporal (IMC), diabetes, hipertensión, cáncer, EPOC/asma y enfermedad cardiovascular y renal. Además, se obtuvieron los datos de: necesidad de ventilación mecánica invasiva con o sin decúbito prono y parámetros respiratorios ( $PaO_2$ ,  $SO_2$ ,  $PaCO_2$ ) de gases arteriales, fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ), relación entre

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, duración de la estadía hospitalaria y mortalidad. El IMC logrado del peso (kg)/altura (m)<sup>2</sup> fue categorizado en, bajo (IMC<18.5 kg/m<sup>2</sup>), normal (IMC 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (IMC ≥25-29.9 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>).

(17)

Se categorizó a los pacientes según gravedad de la enfermedad COVID-19, la cual se definió con presencia de falla respiratoria aguda (SO<sub>2</sub> ≤93% y/o PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mmHg) y requiriendo de ventilación mecánica invasiva (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 desvío estándar 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 severa de 25(OH)D con severidad de la enfermedad, necesidad de ventilación mecánica invasiva y mortalidad. Se construyó un modelo de regresión logística múltiple multivariado para evaluar la deficiencia severa de 25(OH)D, comorbilidades, parámetros de hipoxemia e índice de oxigenación (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) al ingreso con mortalidad.

Se realizó un análisis de supervivencia a los 30 días, comparando los dos grupos (pacientes con 25(OH)D ≤ 12 ng/ml vs pacientes con 25(OH)D >12 ng/ml) mediante el test 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 un total de 164 pacientes internados en la UCI. La edad media fue de 60.1 (±15.5) años; 115 (70%) fueron hombres, 86 (53%) presentaron obesidad, 80 (49%) hipertensión arterial, 51 (31%) diabetes no insulino requiriente y

exhibieron deficiencia de 25(OH)D (<30 ng/ml) 136 (83%) pacientes y 35 (21%) tuvieron 25(OH)D  $\leq$ 12 ng/ml. El grupo de 25(OH)D  $\leq$ 12 ng/ml presento 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 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, mayor cantidad de pacientes con gravedad de la enfermedad COVID-19 y 25(OH)D  $\leq$ 12 ng/ml vs 25(OH)D >12 ng/ml (69% vs 38%, p=0.001).

#### Tabla 1

Los pacientes con deficiencia severa de 25(OH)D tuvieron significativamente mayor probabilidad de gravedad de la enfermedad COVID-19 (OR 2.2, IC95% 1.02 a 5.06, p= 0,049). Además, presentaron mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva en comparación con aquellos con valores de 25(OH)D >12 ng/ml (71% vs 51%, p=0.03) y asimismo, el 69% de los pacientes con deficiencia severa de 25(OH)D necesito decúbito prono. Tabla1

La probabilidad de requerir ventilación mecánica invasiva en el grupo con deficiencia severa de 25(OH)D, fue significativamente mayor (OR 2.4, IC95% 1.09 a 5.58, p=0.036).

En relación a la mortalidad, fue significativamente mayor en el grupo con deficiencia severa de 25(OH)D (40% vs 22%, p=0.03). Tabla1

La probabilidad de que ocurra este evento en aquellos con 25(OH)D  $\leq$ 12 ng/ml, fue significativa (OR 2.4, IC95% 1.07 a 5.32, p=0.031). A los 30 días, los pacientes con deficiencia severa de 25(OH)D mantuvieron significativamente la probabilidad de mortalidad. Figura 1

Valores de 25(OH)D  $\leq$ 12 ng/ml y antecedente de enfermedad cardiovascular al ingreso en la UCI, presentaron mayor probabilidad de mortalidad. Tabla 2

En el modelo multivariado, el antecedente de enfermedad cardiovascular, deficiencia severa de 25(OH)D, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y ventilación mecánica invasiva, permanecieron significativos. Tabla 3

## **DISCUSIÓN**

En este estudio retrospectivo observacional, la prevalencia de deficiencia de 25(OH)D en pacientes internado en la UCI, fue del 83% y el 21% de los pacientes exhibieron deficiencia severa de 25(OH)D. Estos datos concuerdan con la

prevalencia de deficiencia de 25(OH)D informada en otros trabajos, 86.5% <sup>(18)</sup>, 81% y para deficiencia severa 24%. <sup>(19)</sup>

En un estudio prospectivo, donde 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 severa de 25 (OH)D, de 22.2% a la admisión a el 25.8% de los pacientes al día tres. Además, la 25(OH)D fue asociada con necesidad de ventilación mecánica en pacientes críticos <sup>(20)</sup>, coincidiendo con nuestro hallazgo.

Dentro de las características demográficas y clínicas de nuestros pacientes, las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad e hipertensión, seguidas de diabetes y enfermedad coronaria, siendo consistentes con la evidencia actual. <sup>(20-22)</sup>

AlSafar y col. <sup>(21)</sup>, en su estudio multicéntrico observacional, encontraron que niveles en suero de 25(OH)D <12 ng/ml, fueron asociados con severidad de COVID-19 y mortalidad. Un estudio retrospectivo mostro asociación para casos críticos de COVID-19 y niveles bajos de 25(OH)D en sangre. <sup>(23)</sup>

Considerando los antecedentes, de que la hipovitaminosis D reduce la inmunidad y favorece la tormenta de citoquinas involucrada en la severidad de la enfermedad COVID-19, relacionada con el SRAS, evaluamos la influencia de la deficiencia severa de 25(OH)D en la evolución clínica de estos pacientes, y encontramos que presentaron mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva, decúbito prono y mortalidad. La probabilidad de sobrevivencia a los 30 días en pacientes con 25(OH)D  $\leq$  12 fue significativamente menor.

En este sentido, observamos que los pacientes con casos graves de COVID-19 caracterizados por, saturación de oxígeno  $\leq$ 93% y/o PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mmHg y complicaciones de la enfermedad, como la necesidad de ventilación mecánica, además de la deficiencia severa de 25(OH)D presentaron mayor edad. En un estudio en adultos mayores con COVID-19, la deficiencia severa de 25(OH)D fue del 57 %. <sup>(24)</sup> Zhou y col. <sup>(22)</sup>, revelaron altas tasas de mortalidad por COVID-19 en personas mayores, un grupo que es más susceptible a niveles inadecuados de vitamina D. Por otro lado, Quraishi y col. <sup>(25)</sup>, 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 bajo nivel de 25(OH)D se asocia con debilidad muscular e ineficaz regulación de la inmunidad innata, adaptativa y expresión de péptidos antimicrobianos endógenos. <sup>(26)</sup> Esto puede tener efecto en la debilidad de los músculos respiratorios, potenciar la inflamación sistémica y favorecer infecciones, teniendo 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/bradiquinina, siendo un potente inhibidor de renina a nivel transcripcional, previniendo la acumulación de angiotensina II y reduciendo el riesgo de SRAS. <sup>(27)</sup> El análisis del lavado broncoalveolar (BAL) de pacientes con COVID-19, mostró disminución de la expresión del receptor VDR y aumento de la expresión de la enzima activadora de la vitamina D, lo que resultaría en un aumento de renina. <sup>(28)</sup>

El mecanismo de infección del SARS-CoV-2 es a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), expresado en células del epitelio pulmonar, intestinal, renal y cardíaco; convirtiendo más vulnerables a personas con comorbilidades como, hipertensión, diabetes mellitus y/o enfermedades coronarias, justificando el alto riesgo de severidad de la enfermedad en estos pacientes. <sup>(1,5)</sup>

Varios tipos de células alveolares expresan el receptor ACE2, principal receptor que media la infección por SARS-CoV-2. El SARS-CoV-2 puede infectar las células alveolares al unirse a ACE2 y suprimir la producción de surfactante produciendo insuficiencia respiratoria. <sup>(29)</sup> Este daño podría prevenirse con suplementación de vitamina D, ya que 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. <sup>(30)</sup> Por lo tanto, nuestros hallazgos están respaldados por mecanismos moleculares. La vitamina D ejercería efectos protectores a nivel pulmonar.

En relación a la mortalidad, fue significativamente mayor en el grupo con deficiencia severa de 25(OH)D, guardando relación con trabajos publicados. En el estudio de Carpagnano y col. <sup>(19)</sup>, hallaron un alto riesgo de mortalidad en pacientes con deficiencia severa de 25(OH)D. Amrein y col. <sup>(18)</sup>, encontraron mayor mortalidad en pacientes con deficiencia severa (<12 ng/ml) admitidos en la UCI.

El estudio VITdAL-ICU<sup>(31)</sup> encontró que el subgrupo de pacientes con deficiencia severa 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 que fuera realizado 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 considerando 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 severa de vitamina D se asocia con una afectación pulmonar más grave, una mayor gravedad de la enfermedad 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 lo 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.

**Agradecimientos:** a todo el equipo del Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos del Sanatorio Allende.

**Financiación:** El presente estudio no tuvo financiación ni patrocinador.

**Declaración de conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflictos de intereses

**Declaración de autoría:** V. Gonzalez 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

Alvarez Vizzoni, Y. Saldivar, 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.

# Primero en Línea

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Arboleda JF and 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](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01523)
2. Beard JA, Bearden A, and Strikera R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol.* 2011; 50(3): 194–200. doi: [10.1016/j.jcv.2010.12.006](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.12.006)
3. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011;(7):337–345. doi: [10.1038/nrendo.2010.226](https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.226)
4. Aranow C. Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med.* 2011; 59(6): 881–886. doi: [10.2310/JIM.0b013e31821b8755](https://doi.org/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; 13:1373–1380. doi: [10.1016/j.jiph.2020.06.021](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021)
6. Daneshkhah A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, and Backman V. The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>.
7. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL and Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020, 12, 988. doi: [10.3390/nu12040988](https://doi.org/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](https://doi.org/10.3310/hta23020)
9. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y and Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1255–60. doi: [10.3945/ajcn.2009.29094](https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.29094)
10. Loeb M, Duc Dang A, Dinh Thiem V, Hanabalan V, Wang B, Binh Nguyenet 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;13:176–183. doi: [10.1111/irv.12615](https://doi.org/10.1111/irv.12615)

11. Ginde AA, Mansbach JM and 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): 384–390. doi: [10.1001/archinternmed.2008.560](https://doi.org/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 preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20075838>.
13. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdts S and Martens GA. Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence of two pandemics. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/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. *Clinical Research & Reviews.* 2020;14: 561-565. doi: [10.1016/j.dsx.2020.04.050](https://doi.org/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 preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20084277>.
16. Ross, A.C.; Taylor, C.L.; Yaktine, A.L.; Del Valle, H.B. (Eds.) Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. In *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2011.
17. WHO Consultation on Obesity (1999: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
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. *Critical Care* 2014, 18:R47. doi: [10.1186/cc13790](https://doi.org/10.1186/cc13790)
19. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, Palumbo A, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor

- prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021;44:765–771. <https://doi.org/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; 13:1988. <https://doi.org/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;3:1714. <https://doi.org/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: 1054–62. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
23. Alipio, M. 2020. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with coronavirus-2019 (COVID-2019). SSRN Electronic Journal. 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;13:717. <https://doi.org/10.3390/nu13030717>
25. Quraishi SA, McCarthy C, Blum L, Cobb JP and Camargo CA. 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): 273–278. doi:10.1177/0148607114566276.
26. Janssen H, Samson M and Verhaar H. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75:611–5. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.4.611>
27. Mercola J, Grant WB and Wagner CL. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 2020; 12 (11): 3361. doi: [10.3390/nu12113361](https://doi.org/10.3390/nu12113361)
28. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, Mast AE, Justice A, Aronow B, Jacobson D. 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;31:L115–L120. doi: 10.1152/ajplung.00126.2020
30. Rehan .K, Torday JS, Peleg S, Gennaro L, Vouros P, Padbury J, et al. 1Alpha,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D3, a natural metabolite of 1alpha,25dihydroxy vitamin D3: Production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells. *Mol. Genet. Metab.* 2002;76:46–56. 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.

Primero en Línea

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

<b>Variables</b>	<b>Todos</b>	<b>25(OH)D ≤12</b>	<b>25(OH)D &gt;12</b>	<b>P -valor</b>
	164 (100%)	35 (21%)	129 (79%)	
<b>Sexo masculino</b>	115 (70%)	19 (54%)	96 (74%)	0.021
<b>Edad</b>	60 (15.5)	64.9 (16.4)	58.8 (14.9)	0.036
<b>Media ± DE</b>				
<b>IMC</b>	30 (27-35)	30 (25-36)	30 (27-35)	0.772
<b>Mediana (IQR)</b>				
<b>25(OH)D ng/ml</b>	18.75	7.6	21.5	<0.0001
<b>Mediana (IQR)</b>	(6.5-38.4)	(6.4-9.8)	(16.2-27.8)	
<b>Obesidad</b>	86 (53%)	18 (51%)	68 (53%)	0.893
<b>Hipertensión</b>	80 (49%)	20 (57%)	60 (47%)	0.264
<b>Diabetes</b>	51 (31%)	10 (29%)	41 (32%)	0.716
<b>EPOC/Asma</b>	8 (5%)	1 (3%)	7 (5%)	0.003
<b>Enfermedad renal crónica</b>	9 (5%)	5 (14%)	4 (3%)	0.010
<b>Cáncer</b>	14 (9%)	6 (17%)	8 (6%)	0.039
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	29 (18%)	6 (17%)	23 (18%)	0.925
<b>Dímero D ng/ml</b>	554	554	548	0.155
<b>Mediana (IQR)</b>	(299- 1215)	(353-1962)	(295-1126)	
<b>Ferritina ng/ml</b>	1441	897	1523	0.003
<b>Mediana (IQR)</b>	(850.8- 1995)	(546.2-1721)	(935-2301)	
<b>PCR mg%</b>	9.1	10.3	9.0	0.230
<b>Mediana (IQR)</b>	(5.2- 15.9)	(7.2-16.8)	(4.6-15.6)	
<b>Linfocitos/mm<sup>3</sup></b>	773	780	780	0.893
<b>Mediana (IQR)</b>	(554- 1235)	(558-1125)	(557,5-1260)	
<b>Glóbulos blancos/mm<sup>3</sup></b>	10.95	11.0	10.5	0.931
<b>Mediana (IQR)</b>	(7.3- 14.0)	(6.6-13)	(7.3-14.2)	
<b>Mortalidad</b>	42 (26%)	14 (40%)	28 (22%)	0.028



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

<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	171	141	186	0.334
<b>Mediana (IQR)</b>	(108-271)	(110-238)	(107-274.5)	
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;300</b>	142 (87%)	32 (91%)	110 (85%)	0.343
<b>SO<sub>2</sub></b>	92.8	91	93	0.294
<b>Mediana (IQR)</b>	(88-95.7)	(87-95)	(89-96)	
<b>SO<sub>2</sub> ≤93</b>	152 (93%)	33 (94%)	119 (93%)	0.781
<b>Decúbito prono</b>	88 (54%)	24 (69%)	64 (50%)	0.046
<b>VMI</b>	91 (55%)	25 (71%)	66 (51%)	0.032
<b>Gravedad de la enfermedad COVID-19</b>	73 (45%)	24 (69%)	49 (38%)	0.001

IMC, índice de masa corporal; PCR, proteína C reactiva; SO<sub>2</sub>, saturación de oxígeno; VMI, ventilación mecánica invasiva; Gravedad de la enfermedad COVID-19: presencia de SO<sub>2</sub> ≤93% y/o PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mmHg y requiriendo de ventilación mecánica invasiva.

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

<b>Variables</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>25(OH)D ng/ml</b>	2.5	0.99 - 6.12	0.049
<b>Obesidad</b>	0.7	0.35 - 1.23	0.192
<b>Diabetes</b>	1.4	0.57 - 3.35	0.464
<b>Hipertensión</b>	1.9	0.82 - 4.49	0.138
<b>EPOC/Asma</b>	0.8	0.10 - 4.49	0.833
<b>Enfermedad renal crónica</b>	0.6	0.10 - 2.91	0.516
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	4.1	1.58 - 11.03	0.004
<b>Cáncer</b>	3.3	0.91 - 11.79	0.066

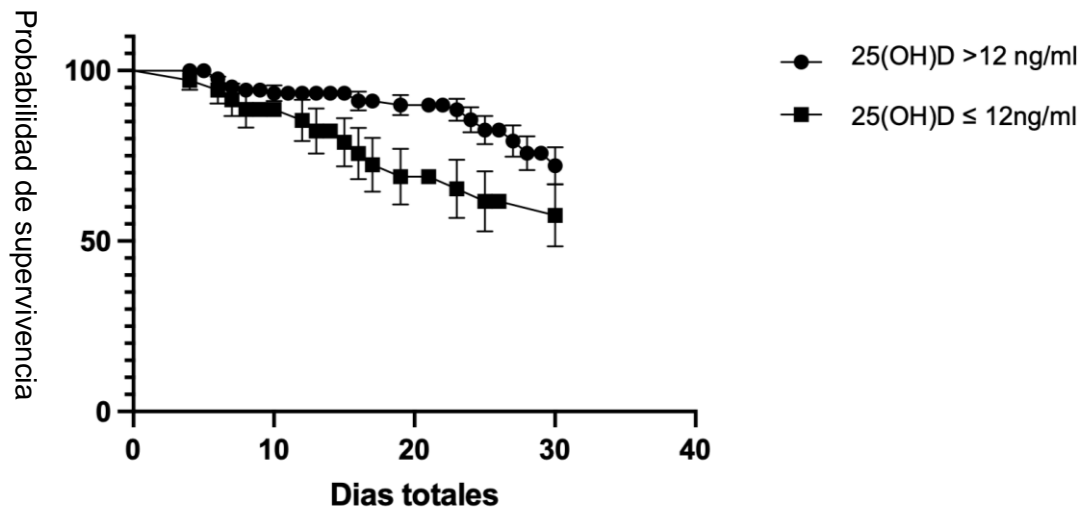
OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de confianza.

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

<b>Variab</b> les	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>25(OH)D ng/ml</b>	2.95	1.03 - 8.77	0.046
<b>Obesidad</b>	0.57	0.20 - 1.56	0.278
<b>Hipertensión</b>	1.32	0.50 - 3.53	0.576
<b>Diabetes</b>	1.82	0.64 - 5.21	0.260
<b>EPOC/Asma</b>	0.85	0.08 - 7.19	0.887
<b>Enfermedad renal crónica</b>	0.44	0.05 - 3.42	0.439
<b>Cáncer</b>	2.2	0.44 - 12.83	0.331
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	6.77	2.05 - 25.68	0.003
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	0.11	0.01 - 0.73	0.032
<b>VMI</b>	69.80	9.91 - 823.2	0.0001
<b>SO<sub>2</sub></b>	1.52	0.57 - 4.16	0.408
<b>Decúbito prono</b>	0.67	0.16 - 2.83	0.586

OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de confianza; VMI, ventilación mecánica invasiva; SO<sub>2</sub>, saturación de oxígeno.

Figura 1. Análisis de supervivencia a los 30 días en pacientes con 25(OH)D  $\leq$  12 ng/ml vs pacientes con 25(OH)D  $>$ 12 ng/ml



Long-Rank (Mantel-Cox test): Chi -cuadrado 4.068,  $p=0.044$

Primero en Línea