

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE MEDICINA

**DEFICIENCIA DE VITAMINA D ASOCIADO CON
AUMENTO EN LA MORTALIDAD EN PACIENTES
COVID- 19, UN ENSAYO CIENTÍFICO.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTOR: Santiago Andrés Pesantez Osorio

DIRECTORA: Dra. Susana Alvear

Quito, 2023

AGRADECIMIENTO

A mi madre, que nunca perdió la esperanza en mí. Ella ha sido siempre el motor que impulsa mis sueños y esperanzas, quien estuvo siempre a mi lado en los días y noches más difíciles durante mis horas de estudio. Siempre ha sido mi mejor guía de vida. Hoy cuando concluyo mis estudios, le dedico a mi madre este logro, como una meta más conquistada. Celebrándola para futuras logros.

Gracias por ser quien es y por creer en mí.

Mi tutora, Susana Alvear Duran, Medico familiar, que guio la construcción de mi tesis de grado por sus orientaciones. Con su paciencia y constancia se ha facilitado la construcción de este proyecto. Sus consejos fueron siempre útiles para evolucionar las ideas de esta tesis. Usted formó parte importante de esta historia con sus aportes profesionales que lo caracterizan. Muchas gracias por sus múltiples palabras de aliento e impulso.

Gracias por sus orientaciones.

Agradezco a Ana, la cual me acompañó en este proceso, por impulsarme en momentos de debilidad, cuando veía este proyecto no avanzar; su paciencia y cariño fue un pilar fundamental en las largas horas de estudio y preparación para la tesis.

Su amor y cariño fue una fuente de inspiración y determinación, me dio la energía necesaria para culminar la sección más empinada de mi carrera.

Gracias por estar junto a mí.

Santiago Andrés Pesantez Osorio

DEDICATORIA

Le dedico el resultado de este trabajo a toda mi familia. Principalmente, a mi madre y a mi hermano que me apoyaron en estos largos años de carrera. Gracias por enseñarme a afrontar las dificultades sin perder nunca la cabeza ni morir en el intento.

Me han enseñado a ser la persona que soy hoy, mis principios, mis valores, mi perseverancia y mi empeño. Todo esto con una enorme dosis de amor y sin pedir nada a cambio.

También quiero dedicarle este trabajo a mi pareja Ana. Por tu paciencia, por tu comprensión, por tu empeño, por tu fuerza, por tu amor. Realmente, ella me ayuda a alcanzar el equilibrio que me permite dar todo mi potencial.

Por último, quiero dedicarle este trabajo a mi protector Dios, por darme la identidad y aptitud para culminar cada semestre de esta carrera, por darme un corazón enorme para cuidar y escuchar a mis pacientes, acompañarlos en el proceso de sanación de sus cuerpos y sus almas las entrego a él, lo hago en su nombre y en su gracia.

Santiago Andrés Pesantez Osorio

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	10
Antecedentes y objetivos:	10
Métodos:	10
Resultados:	10
Conclusión:	11
ABSTRACT	12
Background and Aims:	12
Methods:	12
Results:	12
Conclusion:	13
INTRODUCCION	14
JUSTIFICACIÓN	16
OBJETIVOS	19
OBJETIVO GENERAL:	19
OBJETIVOS ESPECIFICOS:	19
MARCO TEÓRICO	20
Capítulo 1. Fisiopatología de la función inmunoreguladora de la Vitamina D	20
1.- Camino antiinflamatorio	24
2.-Tormenta de citoquinas	25

Capítulo 2. Injuria pulmonar	26
MATERIALES Y MÉTODOS	30
PROTOCOLO Y REGISTRO (ASPECTOS BIOETICOS)	Error!

Bookmark not defined.

TIPO DE ESTUDIO	Error! Bookmark not defined.
CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD:	30
Criterios de inclusión:	30
Criterios de exclusión:	31
FUENTES DE INFORMACIÓN	32
BUSQUEDA	32
Categorías de búsqueda	32
SELECCIÓN DE ESTUDIOS	33
PROCESO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	33
LISTA DE DATOS	34
SINTESIS DE RESULTADOS	35
ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	35
RESULTADOS:	36
Resultados principales:	38
Mortalidad	38
Ingresos a unidad de cuidados intensivos	41

LIMITACIONES	50
CONCLUSIONES:	51
RECOMENDACIONES	53
BIBLIOGRAFÍA	54

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Recursos Humanos	35
Tabla 2. Recursos Materiales.....	35
Tabla 3. Características de los estudios incluidos.....	43

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Interacción de la Vitamina D con el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	29
Figura 2. Identificación de estudios.	34

RESUMEN

Antecedentes y objetivos:

En etapas avanzadas de la pandemia del SARS-Cov-2 que se propagó rápidamente por el mundo, se encontraron factores que dieron una mayor comprensión fisiológica de una enfermedad que afectó inesperadamente a la población mundial. Varios informes muestran que la mortalidad de estos pacientes está asociada con la falla multiorgánica, causada desde una perspectiva molecular por una tormenta de citoquinas.

Métodos:

Realizamos búsquedas en Pubmed utilizando palabras clave relevantes. Recuperado 468 revisión sistemática y metaanálisis según criterios de búsqueda. En este análisis se incluyeron 13 metaanálisis y 1 revisión sistemática.

Resultados:

Datos similares se encontraron en ocho estudios (Anuruddhika Dissanayake et al., s/f; Borsche et al., 2021; Chiodini et al., 2021; Ghasemian et al., 2021; Y. Hu et al., 2022; Munshi et al., 2021; Pereira et al., 2022; Varikasuvu et al., 2022) en cuanto a la relevancia significativa de los niveles séricos de vitamina D a favor de la reducción de la mortalidad, presentando dos estudios un OR > 1,5 y seis estudios un OR > 2.

Cuatro metaanálisis (Y. Hu et al., 2022; Kazemi et al., 2021; Munshi et al., 2021; Varikasuvu et al., 2022) concluyeron que la asociación entre los valores séricos de vitamina D y Covid-19 no presentaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad.

En cuatro estudios (Y. Hu et al., 2022; Kazemi et al., 2021; Munshi et al., 2021; Varikasuvu et al., 2022) se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los valores séricos de vitamina D (concentraciones $< 21,48$ ng/ml), el ingreso a la unidad de cuidados intensivos por Covid-19 (OR $> 1,81$).

Tres estudios (Kazemi et al., 2021; Munshi et al., 2021; Varikasuvu et al., 2022) concluyeron que no existen asociaciones estadísticamente significativas entre los valores séricos de vitamina D y el ingreso a unidad de cuidados intensivos.

Conclusión:

Se observa disminución de la mortalidad con valores séricos de Vitamina D mayor a 30 ng/ml. Con la información disponible no es posible diferenciar si los valores séricos de vitamina D alteran la necesidad de ingreso a UCI de forma positiva o negativa.

Se recomienda realizar estudios controlados, randomizados, doble ciego, de suplementación de Vitamina D con dosis establecidas y buscando concentraciones séricas específicas en los pacientes para tener bases sobre su efecto protector en mortalidad e ingreso a UCI.

ABSTRACT

Background and Aims:

In advanced stages of the SARS-Cov-2 pandemic that spread rapidly around the world, factors were found that gave a greater physiological understanding of a disease that unexpectedly affected the global population. Several reports show that the mortality of these patients is associated with multi-organ failure, caused from a molecular perspective by a cytokine storm.

Methods:

We searched search in Pubmed using relevant keywords. Retrieved 468 systematic review and meta-analysis according to search criteria. 13 meta-analyses and 1 systematic review were included in this analysis.

Results:

Similar data were found in eight studies (Anuruddhika Dissanayake et al., s/f; Borsche et al., 2021; Chiodini et al., 2021; Ghasemian et al., 2021; Y. Hu et al., 2022; Munshi et al., 2021; Pereira et al., 2022; Varikasuvu et al., 2022) regarding the significant relevance of serum vitamin D levels in favor of reducing mortality, two studies presenting an OR > 1, 5 and six studies an OR > 2.

Four meta-analyses (Y. Hu et al., 2022; Kazemi et al., 2021; Munshi et al., 2021; Varikasuvu et al., 2022) concluded that the association between serum vitamin D values and Covid-19 did not present statistically significant differences in mortality.

In four studies (Y. Hu et al., 2022; Kazemi et al., 2021; Munshi et al., 2021; Varikasuvu et al., 2022) a statistically significant association was found between serum vitamin D values (concentrations < 21.48 ng/ml), admission to the intensive care unit for Covid-19 (OR > 1.81).

Three studies (Kazemi et al., 2021; Munshi et al., 2021; Varikasuvu et al., 2022) concluded that there are no statistically significant associations between serum vitamin D values and admission to the intensive care unit.

Conclusion:

A decrease in mortality is observed with serum Vitamin D values greater than 30 ng/ml. With the information available, it is not possible to differentiate whether the serum levels of vitamin D alter the need for admission to the ICU positively or negatively.

It is recommended to carry out controlled, randomized, double-blind studies of Vitamin D supplementation with established doses and looking for specific serum concentrations in patients to have bases on its protective effect on mortality and admission to the ICU.

INTRODUCCION

En estadios avanzados de la pandemia por SARS-Cov-2 que se expandió rápidamente alrededor del mundo, se encontraron factores que dieron un mayor entendimiento fisiológico de una enfermedad que afectó a la población mundial de forma imprevista, con 732.038 son casos confirmados con pruebas PCR registrados en Ecuador según el ministerio de salud pública hasta el año 2023.

Varios reportes muestran que la mortalidad de estos pacientes está asociada con el fallo multiorgánico, causado en perspectiva molecular, por una tormenta de citoquinas,(B. Hu et al., 2021a) una defensa inmunológica final ante el combate contra un patógeno que debe ser detenido inmediatamente para no causar más daño, generando una respuesta del organismo para defenderse.

En este punto es donde aparece una molécula ya conocida, la vitamina D, específicamente en su forma activa, el Calcidiol; varios estudios muestran como el Calcidiol fisiológicamente interactúa con las células de defensa, llegando a disminuir, incluso hasta eliminar, la tormenta de citoquinas. (Borsche et al., 2021; Ebrahimzadeh et al., 2021; B. Hu et al., 2021b)

La vitamina D es una vitamina liposoluble, que es esencial para mantener una adecuada salud, crecimiento y fortaleza ósea. Se puede producir en la piel mediante la exposición solar. La mayoría de los alimentos contienen Vitamina D, aunque en mayor

proporción se pueden encontrar en la leche, el yogurt, los cereales, el hígado y los hongos.(Yisak et al., 2021a)

La hipovitaminosis por vitamina D está relacionada con enfermedad cardiaca, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, cáncer en pacientes con Covid-19. La edad avanzada, el índice de masa corporal alto son factores que aumentan el riesgo a deficiencia de la vitamina (Yisak et al., 2021a).

En algunos estudios se realizó el análisis de cultivos celulares en los cuales se observó, que la vitamina D tiene un rol en particular contra virus envueltos y efectos antivirales, esto es posible gracias a la habilidad del Calcidiol a estimular la secreción de Beta-defensinas y catelicidinas.(Yisak et al., 2021b) Se conoce que el Covid-19 es un virus con esta envoltura.

Este desarrollo en el entendimiento acerca de la fisiología de la vitamina D, abre las puertas hacia nuevos campos que explorar, en relación con la actitud al momento de tratar con microorganismos, dando comienzo a este estudio, que observan la necesidad de una pronta, accesible y efectiva terapia.

Este estudio reúne revisiones sistemáticas y metaanálisis, analizando la relación entre 25(OH)D, Covid-19 y mortalidad para expandir la base de soporte hacia este conocimiento.

JUSTIFICACIÓN

La infección provocada por el Covid-19 tuvo sus inicios en Wuhan, China en 2019, que tiempo después fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud. (10) Caracterizado por ser un virus de alta transmisibilidad por medio de gotas, aerosoles, aire, superficies o contacto directo; con presentaciones clínicas que van desde formas asintomáticas, cuadros leves con síntomas como la tos, fiebre, síntomas gastrointestinales, fatiga hasta cuadros severos (Akbar et al., 2021) como es el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda en algunos casos llegando a provocar falla multiorgánica ingreso a unidad de cuidados intensivos y muerte. (Varikasuvu et al., 2022)

En Ecuador según el ministerio de salud pública, a un mes del primer caso confirmado en el país, el 29 de marzo se reportan 1924 casos confirmados y 58 víctimas por el COVID-19, afectando 23 de las 24 provincias del 16ine. Para el 12 de mayo de 2023, se comunicó que la cifra aumentó a 1 065 013 casos confirmados y 67.527 fallecidos.

Durante meses se ha estudiado cual es el papel de la vitamina D en la prevención y tratamiento en la infección por Covid-19, por lo que se le atribuyen algunas funciones como: modulación del sistema inmunitario adaptativo, inmunidad mediada por células, aumento de la expresión de genes relacionados con la actividad antioxidante; lo que provoca supresión de la tormenta de citocinas evitando el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda, por lo tanto se considera que la vitamina D actúa como

coadyuvante en la prevención y el tratamiento de infecciones respiratorias agudas. (Chiodini et al., 2021; Dadras et al., 2022; Ebrahimzadeh et al., 2021; Kazemi et al., 2021)

La vitamina D es sintetizada por la piel posterior a la radiación solar, al no ser posible por este medio, se puede obtener de fuentes dietéticas o suplementos. Por lo tanto, en países de Medio Oriente, Europa y aquellos que tienen poca exposición solar es evidente la deficiencia de esta vitamina. (Borsche et al., 2021)

Se han realizado investigaciones acerca del déficit o insuficiencia de Vitamina D en población pediátrica y adulta, reportando su asociación a enfermedades autoinmunes, trastornos metabólicos, diabetes, problemas cardiovasculares e infecciones. (Borsche et al., 2021., Y. Hu et al., 2022; Kazemi et al., 2021; Varikasuvu et al., 2022).

Siguiendo esta línea de investigación varios estudios han informado la asociación entre las concentraciones bajas de Vitamina D y las infecciones del tracto respiratorio como lo es la neumonía adquirida en la comunidad, el síndrome de dificultad respiratoria aguda. (Akbar et al., 2021; Chiodini et al., 2021; Dadras et al., 2022; Ebrahimzadeh et al., 2021; Y. Hu et al., 2022; Kazemi et al., 2021; Varikasuvu et al., 2022)

Es de conocimiento general que la Vitamina D es una vitamina liposoluble, moduladora del sistema inmune, aumentando la producción de anticuerpos, proliferación de linfocitos, síntesis de citoquinas, la cual presenta efectos beneficiosos en enfermedades autoinmunes, con la suplementación. (Borsche et al., 2021)

Por lo tanto, este ensayo científico se ha elaborado con la finalidad de entender el papel de la Vitamina D en el Covid-19, sus beneficios en la suplementación, para la prevención de las complicaciones de la enfermedad como es el ingreso a la unidad de cuidados intensivos inclusive la muerte y su posterior aplicación en el manejo de los pacientes en la práctica médica cotidiana en un centro de salud como en hospitales de mayor complejidad, considerando que su adecuada aplicación, representaría beneficios en la salud de la población.

Por el momento, no existen estudios comparando los valores séricos de vitamina D con la mortalidad en pacientes Covid-2019, realizados en población ecuatoriana.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Analizar la relación entre la deficiencia de Vitamina D y el aumento de mortalidad en pacientes con COVID-2019.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Estudiar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y la mortalidad en los pacientes con COVID-19.
2. Investigar si los niveles séricos de vitamina D influye en el ingreso a la unidad de cuidados intensivos en los pacientes con COVID-19.

MARCO TEÓRICO

Capítulo 1. Fisiopatología de la función inmunoreguladora de la Vitamina

D.

El 27 de Julio del 2020 se publica “Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients” (Munshi et al., 2021), uno de los primeros artículos introduciendo la idea de la Vitamina D como inmunomodulador y su insuficiencia, posible culpable del estado críticos en pacientes COVID-19.

Los resultados de este artículo, el cual incluía una muestra de 376 pacientes, dicen: “pacientes con pobre prognosis (N=150) tienen significativamente bajo los niveles séricos de Vitamina D comparada con aquellos con buen pronóstico con valores séricos normales (N=176).” (Dadras et al., 2022)

Este resultado abre a este y a varios otros estudios la posibilidad de la disminución en mortalidad, lo que nos hace pensar si la disminución de valores séricos de la Vitamina D es un predictor de severidad o un producto de la infección, con esto se abre la interrogación a las diferentes posibilidades de este efecto, pero primero, se debe comprender más acerca de que está pasando.

El cuerpo humano consigue vitamina D de dos maneras, de una fuente exógena, comida o medicación suplementaria, estas fuentes pueden ser leche, yogurts, cereales, hígado y hongos.

Si se consume esta fuente de alimentos, la molécula calciferol estará presente en el tracto intestinal, siendo una molécula liposoluble. Para ser absorbible tiene que mezclarse con grasa y colesterol en forma de micelas, obteniendo la molécula colecalciferol disponible en la sangre. (Bilezikian et al., 2020; Yisak et al., 2021b)

La segunda forma de conseguir vitamina D, es a través de la piel, dentro de esta se encuentra la molécula llamada 7- dehydrocolesterol, al ser catalizada por rayos ultravioleta, convierte a esta molécula en colecalciferol, que después será depositada en el sistema circulatorio. (Al Kiyumi et al., 2021; Bilezikian et al., 2020; Yisak et al., 2021b)

Siendo el colecalciferol una molécula liposoluble no puede estar en circulación sin un transportador, estos transportadores se llaman proteínas ligadoras de vitamina D, que le permiten llegar al hígado.

En el hígado, existe una enzima llamada 25 hidroxilasa, la cual coloca un hidróxido en la cadena 25 del colecalciferol convirtiéndolo en 25 hidroxicolecalciferol, esta molécula viaja al riñón, en los túbulos contorneados proximales, se presenta la enzima 1 alfa hidroxilasa, colocando un grupo Hidroxi en la primera cadena de la molécula 25-hidroxicolecalcifeol, convirtiéndola en 1,25- di hidroxicalciferol, siendo la forma biológicamente activa de la vitamina D. (Al Kiyumi et al., 2021; Bilezikian et al., 2020; Yisak et al., 2021b)

Para comprender este estudio debemos observar los efectos de la vitamina D sobre el sistema inmune, el compuesto activo actúa sobre los macrófagos, siendo una molécula liposoluble que atraviesa la membrana celular, comportándose como un mensajero tipo esteroide y depositando su mensaje en el receptor intracelular de vitamina D, al realizarse esta unión, el complejo entra en el núcleo para realizar la transcripción sobre el ADN de la célula creando ARN mensajero que será usado por los ribosomas para el proceso de traducción, las proteínas antimicrobianas resultantes son: Catelicidinas y Beta-defensinas. (Borsche et al., 2021; White, 2022; Yisak et al., 2021b)

La función de las Beta-defensinas (Bilezikian et al., 2020; Ebrahimzadeh et al., 2021) es ingresar a la bicapa de fosfolípidos y generar agujeros en ella haciendo colapsar la envoltura de la estructura del antígeno, consecuentemente destruyéndolo. Esto ha sido demostrado en varios virus respiratorios con envoltura como: Covid-19, virus sincitial respiratorio, rinovirus e influenza.

Las catelicidinas, son péptidos antimicrobianos, con 4 funciones esenciales.

- 1.- Proteólisis de péptidos virales.
- 2.- Estimulación de los macrófagos.
- 3.- Aumento de la permeabilidad vascular.
- 4.- Quimiotaxis.

Estas funciones de las catecolaminas van a permitir la fagocitosis del virus y por consiguiente presentación de antígenos, específicamente el péptido S en Covid-19, mediante el complejo de compatibilidad humana tipo 2, a una célula indiferenciada tipo C, mediante la formación del complejo CCH-II/CD4+, estimulando la secreción de dos tipos de mensajes: (Bilezikian et al., 2020; Ebrahimzadeh et al., 2021; Ghasemian et al., 2021)

1.- Camino antiinflamatorio

Si la célula inmadura T secreta IL-4, envía un mensaje a las células inmaduras a diferenciarse en células TH2, las cuales secretan más citoquinas (IL-4 y IL-5) que a su vez estimulan células B para su proliferación y diferenciación en células plasmáticas.

Las células plasmáticas secretan anticuerpos que se ligan al antígeno previamente presentado. (Bilezikian et al., 2020)

Las células TH2 secretan IL-10, regulado por la cantidad presente de vitamina D, que inhibe la secreción de IL-12 de las células inmaduras T.

2.-Tormenta de citoquinas

Si la célula inmadura T secreta IL-12, envía un mensaje a las células inmaduras a diferenciarse en células TH1, las cuales secretan gamma interferón, activando los macrófagos, al ser estimulados secretan grandes cantidades de citoquinas (IL-1, TNF-alfa, IL-6, IL-8, quimioquinas). (Hu et al., 2022; Munshi et al., 2021)

Estas citoquinas inflamatorias van a producir la tormenta de citoquinas, las cuales actúan en diferentes órganos (Bilezikian et al., 2020; Borsche et al., 2021; Chiodini et al., 2021; Ebrahimzadeh et al., 2021), las cuales por su presencia prolongada producen daño orgánico multisistémico, cuando actúa en el corazón, puede inducir fallo cardiaco e infarto miocárdico; en los pulmones síndrome de distrés respiratorio agudo; en los riñones induce injuria renal aguda; en el hígado aumenta la producción de proteínas de fase aguda de la inflamación (proteína reactiva C, fibrinógeno, dimero D, ferritina), las cuales afectan a los vasos sanguíneos medianos aumentando el riesgo de trombosis por tiempos prolongados de inflamación. (Ebrahimzadeh et al., 2021; Halim et al., 2022)

Desde este camino de pensamiento se han generado estudios intentando probar que si se detecta este daño orgánico generado por la tormenta de citoquinas se disminuirá la mortalidad del paciente. Lo que desea hacer este estudio es reunir la mayor cantidad de datos posibles frente a estudios que comparen la mortalidad con valores séricos en pacientes covid-19, para comprobar o negar este pensamiento. Al Kiyumi et al., 2021; Borsche et al., 2021

Capítulo 2. Injuria pulmonar

En el campo de la inmunología humana, se ha demostrado que la síntesis extrarrenal del metabolito activo calcitriol-1,25(OH) por parte de las células inmunitarias y las células epiteliales pulmonares tiene propiedades inmunomoduladoras. Hoy en día, un cuerpo convincente de evidencia experimental indica que la vitamina D3 activada juega un papel fundamental en la regulación de los sistemas inmunitarios tanto innato como adaptativo. (Akbar et al., 2021; Anuruddhika Dissanayake et al., s/f; Borsche et al., 2021; Ebrahimzadeh et al., 2021; Halim et al., 2022; Pereira et al., 2022)

Los receptores intracelulares de vitamina D3 (VDR) están presentes en casi todos los tipos de células involucradas en la respuesta inmunitaria humana, como están presentes en casi todos los tipos de células involucradas en la respuesta inmune humana, como monocitos/macrófagos, células T, células B, células asesinas naturales (NK) y células dendríticas (DC). (Borsche et al., 2021; Ebrahimzadeh et al., 2021; Y. Hu et al., 2022; Kazemi et al., 2021; Pereira et al., 2022)

Interacción de la vitamina D3 con el sistema renina-angiotensina (RAS): El sistema renina-angiotensina (RAS) es un importante regulador del volumen sanguíneo y de la resistencia vascular sistémica para el ajuste de la presión arterial. El equilibrio entre la angiotensina II y la angiotensina-(1,7) es un factor crítico para el buen funcionamiento del sistema. (Borsche et al., 2021; Y. Hu et al., 2022; Kazemi et al., 2021).

En el hígado se produce una molécula llamada angiotensina, que se tiene que convertir en angiotensina 1, mediada por la enzima renina secretada por las células renales, esta a su vez se debe convertir en Angiotensina 2 mediada por la enzima ACE 1 (producida en pulmones). (Borsche et al., 2021; Y. Hu et al., 2022) Si los valores de angiotensina 2 son elevados, con valores de Angiotensina 1,7 bajos en sangre, genera injuria pulmonar, al ligarse con el receptor de angiotensina, con un efecto vasoconstrictor, inflamación y fibrosis. (Borsche et al., 2021; Y. Hu et al., 2022)

La vitamina D inhibe renina, lo cual limita los valores de angiotensina 1, por consiguiente, inhibe angiotensina 2 estimulando vasodilatación, disminuye inflamación y disminuye fibrosis. (Borsche et al., 2021; Y. Hu et al., 2022)

El virus covid-19 y la angiotensina 2 compiten por el mismo receptor ACE-II, el cual permite la entrada del virus a la célula y transforma la angiotensina 2 en angiotensina 1-7; Dicha molécula aumenta la vasodilatación, disminuye la inflamación y disminuye fibrosis. (Borsche et al., 2021; Y. Hu et al., 2022)

ACE 2 es el principal receptor del SARS-CoV-2, que disminuye su actividad, lo que provoca un aumento de los niveles de angiotensina II y una disminución de los niveles de angiotensina. Este efecto finalmente desencadena el “síndrome de distrés respiratorio agudo” (SDRA) inducido por Cov-19. (Akbar et al., 2021; Al Kiyumi et al., 2021; Anuruddhika Dissanayake et al., s/f; Bilezikian et al., 2020; Borsche et al., 2021; Chiodini et al., 2021; Dadras et al., 2022; Ebrahimzadeh et al., 2021).

El calcitriol, el metabolito activo de la vitamina D3, minimiza este efecto al inhibir la expresión de renina y, por lo tanto, la síntesis de angiotensina II y al estimular la expresión de ACE2, mejorando la conversión de angiotensina II en angiotensina- (1,7).

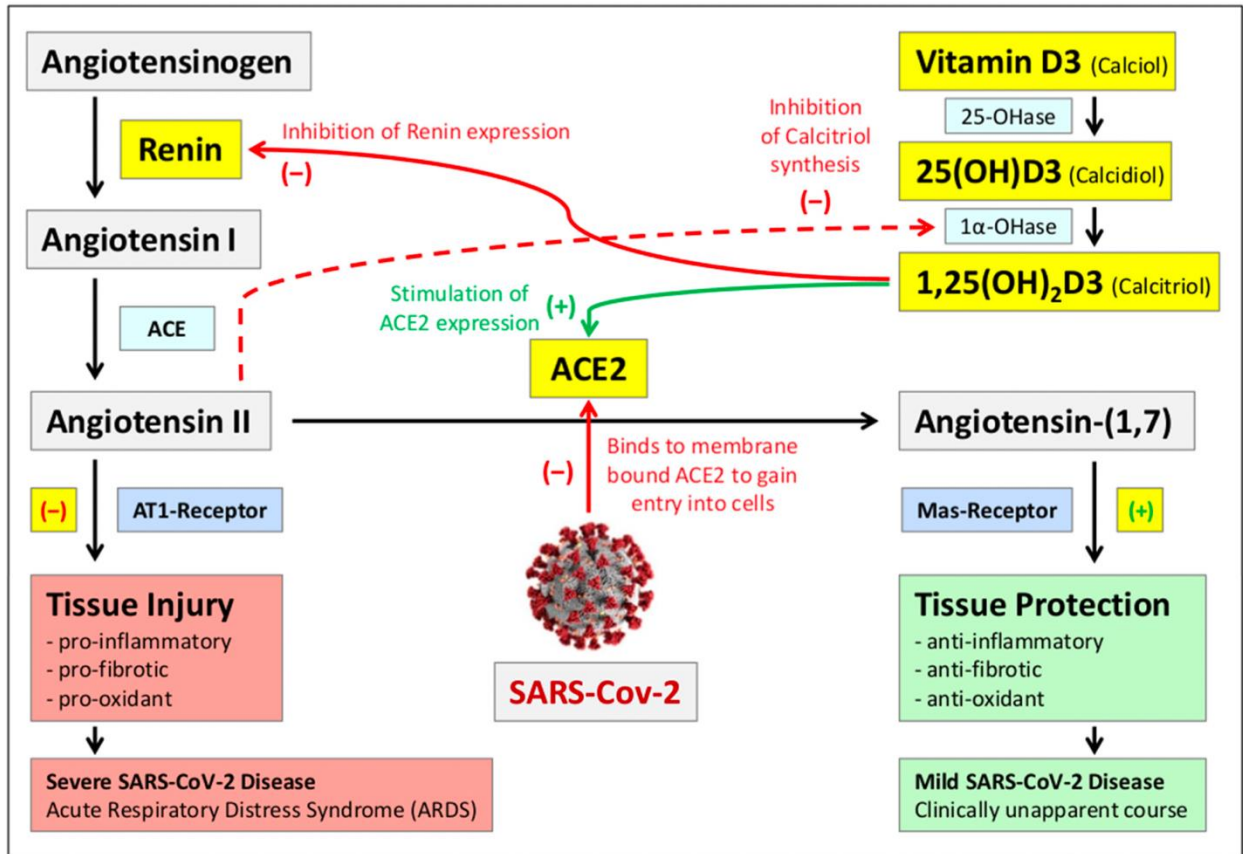
Por lo tanto, los niveles sanguíneos insuficientes de vitamina D conducen al desarrollo de cursos graves de la enfermedad por SARS-CoV-2. Además, se ha demostrado que los niveles elevados de angiotensina II conducen a la regulación a la baja de la enzima 1-alfa-hidroxilasa, necesaria para la formación de calcitriol, lo que exacerba las consecuencias negativas de la deficiencia de vitamina D. (Borsche et al., 2021; Y. Hu et al., 2022)

La enzima convertidora de angiotensina 2, una parte del sistema renina-angiotensina, sirve como el principal punto de entrada para el sars-cov-2 en las células. Cuando sars-cov-2 se une a ace 2 su expresión se reduce. Provocando así lesión pulmonar y neumonía. (Ghasemian et al., 2021; Halim et al., 2022; B. Hu et al., 2021b; Y. Hu et al., 2022; Kazemi et al., 2021; Munshi et al., 2021)

La vitamina d3 es un modulador negativo de RAS por inhibición de la expresión de renina y estimulación de la expresión de ACE2. Por lo tanto, tiene un papel protector contra el SDRA causado por el SARS-Cov-2. Los niveles suficientes de vitamina D3 previenen el desarrollo de ARDS al reducir los niveles de angiotensina II y aumentar el nivel de angiotensina (1,3,7). (Dadras et al., 2022; Kazemi et al., 2021; Yisak et al., 2021b)

Figura 1: Interacción de la Vitamina D con el Sistema Renina-Angiotensina-

Aldosterona



Nota: Recuperado de COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis(Borsche et al., 2021)

MATERIALES Y MÉTODOS

ASPECTOS BIOÉTICOS

Se realizó el protocolo de investigación, cumpliendo con los lineamientos bioéticos aplicables a una investigación para elaborar un ensayo científico por medio de revisiones bibliográficas científicas y metaanálisis, especificando que es un proyecto sin participación de sujetos de investigación o que no se usan datos personales, datos sensibles, información privada ni muestra biológicas humanas, el Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos (CEISH-PUCE), después de su análisis aprobó su elaboración con el código EO-11-2023, V1., al ser un proyecto exento de una revisión expedita o en pleno por parte de CEISH-PUCE.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD:

Para elaborar este ensayo se incluyeron estudios, publicaciones, en idioma inglés que describían la asociación entre los valores séricos de vitamina D y la mortalidad de los pacientes infectados por Covid-19.

Criterios de inclusión:

1.- Diseño: revisiones sistemáticas y metaanálisis.

2.- Población: pacientes con dificultad respiratoria, positivos con pruebas de antígenos (RT-PCR) para Covid-19, estudios de imagen positivos con radiografía torácica (moderado y severo).

3.- Exposición: pacientes con diagnóstico de Covid-19 y valores séricos de vitamina D.

4.- Resultado: disminución en mortalidad de pacientes con valores normales a óptimos de Vitamina D en contraste con deficiencia e insuficiencia de vitamina D sérica.

Criterios de exclusión:

- Investigaciones de mortalidad después de una suplementación con vitamina D a pacientes Covid-19 positivo.
- Estudios clínicos con infecciones respiratorias no asociadas a Covid-19.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Para la elaboración de este estudio se realizó una búsqueda de la literatura en bases de datos científicas electrónicas en línea como PubMed, con el objetivo de identificar, seleccionar y evaluar artículos científicos con el tema: Vitamina D y Covid-19. Esta búsqueda se realizó con datos desde el año 2019 hasta febrero 2023.

BUSQUEDA

Se estableció como buscador principal PubMed y se utilizó búsqueda avanzada con términos MeSH: “Covid-19”, “mortality”, “Vitamin D”.

Categorías de búsqueda

Las categorías de búsqueda fueron tres:

- Primera: se utilizó el booleano de intersección “AND” para explorar (búsqueda por títulos) y mapeo con términos MeSH.
- Segunda: se excluyó los estudios que incluían suplementación por vitamina D con la búsqueda en términos MeSH: (((Mortality) AND (Covid)) AND (Vitamin D)) not supplementation.
- Tercera: se utilizaron filtros para tipo de estudio y año de publicación.

La búsqueda se limitó por lenguaje solo en inglés y no se limitó la fecha, debido a que la pandemia por Covid-19 se mantiene vigente.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

El investigador evaluó los artículos en tres etapas:

- Primera etapa: se realizó la revisión de todos los títulos y resúmenes.
- Segunda etapa: se realizó la revisión completa de los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y en los que existía incertidumbre.
- Tercera etapa: se realizó la reevaluación de los textos completos para obtención de datos.

El investigador extrajo los datos e información de los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Las dudas acerca de la extracción de datos se consultaron a un observador independiente.

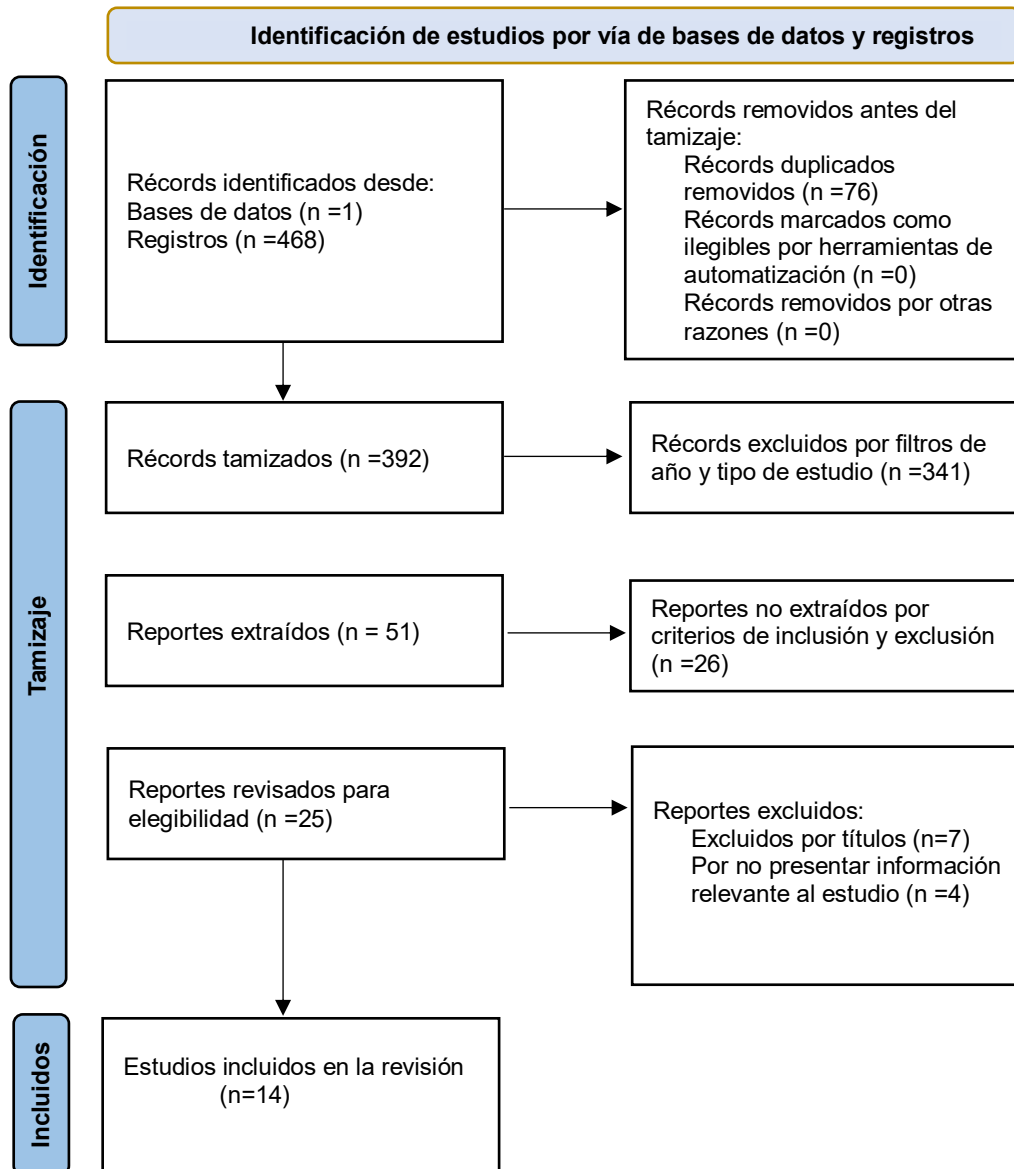
PROCESO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

La recolección de datos incluyó términos médicos- MeSH (Medical Subject Headings), combinados con términos “AND” “NOT”, aplicados a las bases de datos: Pubmed desde el año 2020, obteniendo como enlace de búsqueda: 1. (((Mortality) AND (Covid)) AND (Vitamin D)) NOT (supplementation) Filters: Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 5 years.

Se instaló la opción citar en normas APA 7 en Word para facilitar la creación de referencias instantáneas.

LISTA DE DATOS

Figura 2: identificación de estudios



Fuente: Autor

SINTESIS DE RESULTADOS

La información se analizó por medio de lectura crítica sistemática con lo que se elaboró una tabla de análisis de artículos científicos (**Tabla 3:** Características de los estudios incluidos).

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Tabla 1: Recursos Humanos

FUNCIÓN	NOMBRE COMPLETO	CÉDULA DE CIUDADANÍA / PASAPORTE	FORMACIÓN ACADÉMICA	ENTIDAD A LA QUE PERTENECE	CORREO ELECTRÓNICO PERSONAL E INSTITUCIONAL	TELÉFONO CELULAR
Investigador principal	Santiago Andrés Pesantez Osorio	1720536703	Estudiante de la carrera de medicina	PUCE	spesantez693@puce.edu.ec	0999542761
Director de tesis	Susana Alvear Duran	1704608957	Especialista en Medicina Familiar, Magister en Salud Pública, Fellowship en ciencias Clínicas EE. UU.	PUCE	salvear@puce.edu.ec	0998502545

Fuente: Autor

Tabla 2: Recursos Materiales

RECURSO	DETALLE
Laptop	Instrumento tecnológico del investigador para la recolección, almacenamiento, procesamiento de la información del presente ensayo, para la obtención del título de Médico Cirujano.
Internet	Herramienta informática de libre acceso por medio del cual se puede ingresar a bases de datos de Medicina como PubMed, Cochrane, Scopus

Fuente: Autor

RESULTADOS:

En la presente investigación se identificaron un total de 468 revisiones sistemáticas y metaanálisis según los criterios búsqueda, se excluyeron 417 estudios por filtros de año y tipo de estudio, por criterios de exclusión e inclusión se eliminaron 26 estudios, quedando un total de 25 artículos revisados por el investigador, de los cuales 7 se excluyeron por el tipo de título y resumen, 4 estudios se excluyeron por no presentar información acerca del estudio, dejando 13 metaanálisis y 1 revisión sistemática que cumplieron con los criterios de inclusión para la redacción de este ensayo.

Los estudios incluidos ($n = 14$) se publicaron entre 2019 y 2023 y se realizaron en diferentes países de todos los continentes, que incluyeron un total de 840 estudios entre metaanálisis y revisiones sistemáticas, con una población aproximada de 1'308.124 pacientes.

La edad de los participantes se encontró desde los 32 años hasta los 81 años.

Los valores de vitamina D se definieron en cuatro categorías: recomendaciones como factor de protección: > 30 ng/ml, normal de 20 - 30 ng/ml, deficiencia de 10 – 20 ng/ml, insuficiencia < 10 ng/ml.

Todos los estudios se realizaron durante la estancia de los pacientes en hospitalización y la unidad de cuidados intensivos.

Los criterios para elegibilidad fueron: paciente con Covid-19 positivo (RT-PCR, Elisa, radiografía de tórax), dificultad respiratoria, saturación de oxígeno < 90% en reposo, complicaciones de la enfermedad, mortalidad.

Resultados principales:

Mortalidad

Catorce estudios (Akbar et al., 2021; Al Kiyumi et al., 2021; Anuruddhika Dissanayake et al., s/f; Borsche et al., 2021; Chiodini et al., 2021; Dadras et al., 2022; Ebrahimzadeh et al., 2021; Ghasemian et al., 2021; Halim et al., 2022; Y. Hu et al., 2022; Kazemi et al., 2021; Munshi et al., 2021; Pereira et al., 2022; Varikasuvu et al., 2022) examinaron las implicaciones de la exposición a la vitamina D, con valores séricos entre 20 ng/ml hasta 30 ng/ml, como efecto protector contra la mortalidad por Covid-19.

Se encontraron en ocho estudios (Anuruddhika Dissanayake et al., s/f; Borsche et al., 2021; Chiodini et al., 2021; Ghasemian et al., 2021; Y. Hu et al., 2022; Munshi et al., 2021; Pereira et al., 2022; Varikasuvu et al., 2022) con datos similares respecto de las relevancias significativas de los niveles séricos de vitamina D en favor de la disminución de la mortalidad, presentado dos estudios un OR >1.5 y seis estudios un OR > 2, con adecuados intervalos de confianza.

(Chiodini et al., 2021) en su investigación relacionaron la concentración de niveles séricos de vitamina D y mortalidad por Covid – 19, obteniendo tres grupos, así:

- Primer grupo: concentración de vitamina D hasta 10 ng/ml, evidencio relación con la mortalidad con un OR: 2.60

- Segundo grupo: concentración de vitamina D hasta 20 ng/ml, evidencio relación con la mortalidad con un OR: 1.84

- Tercer grupo: concentración de vitamina D hasta 30 ng/ml, evidencio relación con la mortalidad con un OR: 4.25

Demostrando que a mayor concentración de niveles séricos de vitamina D, existe disminución en la mortalidad de estos pacientes.

Borsche (2021), señala en su estudio por la correlación de Pearson el riesgo de mortalidad. Dos conjuntos independientes de datos de valores séricos de vitamina D relacionada con mortalidad en pacientes Covid-19, muestran una correlación Pearson negativa con moderada relación entre niveles D3 y riesgo de mortalidad $r(17) = -0.4154$, $p = 0.0770$ / $r(13) = -0.4886$, $p = 0.0646$). Indicando una relación moderada en la cual mientras a mayor concentración de vitamina D en sangre disminuye la mortalidad en los pacientes Covid-2019.

Una revisión sistemática realizada por Dadras (2022), llego a la conclusión que en el grupo etario > 60 años el déficit de Vitamina D se asocia a aumento en la severidad el daño pulmonar, mayor tiempo de hospitalización, mayor probabilidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos y aumento del riesgo de mortalidad.

(Halim et al., 2022), señala que los niveles medios de Il-6 (OR: 1.015), TNF – α (HR: 1,0640) fueron significativamente más altos en los pacientes con déficit de vitamina D con Covid-19 complicado en comparación con aquellos pacientes con Covid-19 sin complicaciones, en los cuales la incidencia de mortalidad fue menor.

Cuatro metaanálisis (Y. Hu et al., 2022; Kazemi et al., 2021; Munshi et al., 2021; Varikasuvu et al., 2022) concluyeron que la asociación entre los valores séricos de vitamina D y Covid-19 no presentaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad. Según Varikasuvu (2022), los datos presentados en su investigación mostraron un $RR = 0.78$ indicativo que no tener efecto protector.

Por su parte Hu (2022), llegaron a la conclusión que de no hay diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad con un $RR = 1.2$, necesitando un estudio randomizado controlado con suplementación de vitamina D con dosis y concentraciones séricas establecidas. Munshi (2020), concluyeron en su estudio que la desviación estándar $- 0.58$ presento un efecto negativo moderado.

Halim (2022), en sus conclusiones señalan que el déficit de Vitamina D no presenta relevancia significativa en el riesgo de mortalidad en pacientes con Covid – 19.

Ingresos a unidad de cuidados intensivos

En cuatro estudios (Chiodini et al., 2021; Dadras et al., 2022; Munshi et al., 2021; Pereira et al., 2022) se encontró asociación estadísticamente significativa entre los valores séricos de vitamina D (concentraciones < 21.48 ng/ml) y el ingreso a la unidad de cuidados intensivos por Covid-19.

Según las investigaciones realizadas por (Chiodini et al., 2021) la concentración de niveles séricos de vitamina D y los ingresos a la unidad de cuidados intensivos por Covid – 19, se dieron en tres grupos:

- Primer grupo: concentración de vitamina D hasta 10 ng/ml, evidencio relación con ingreso a unidad de cuidados intensivos con un OR: 2.63
- Segundo grupo: concentración de vitamina D hasta 20 ng/ml, evidencio relación con ingreso a unidad de cuidados intensivos con un OR: 2.16
- Tercer grupo: concentración de vitamina D hasta 30 ng/ml, evidencio relación con ingreso a unidad de cuidados intensivos con un OR: 2.83

Demostrando que a menor concentración de niveles séricos de vitamina D, existe mayor riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos.

(Varikasuvu et al., 2022) menciona que hay una asociación estadísticamente significativa con un RR=0.11.

Tres estudios concluyeron que no existen asociaciones estadísticamente significativas entre los valores séricos de vitamina D y el ingreso a unidad de cuidados intensivos.

Munshi (2020), concluyen que la desviación estándar es - 0.84 (efecto negativo) por lo que la Vitamina D no infieren en los ingresos a la unidad de cuidados intensivos.

Según (Y. Hu et al., 2022) en su investigación reporta que los niveles séricos de vitamina D no guardaron relación con los ingresos a la unidad de cuidados intensivos con un RR=0.87. De los pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos el 20% presentaron valores bajos de vitamina D a diferencia de un 25% de la población que ingreso presentando valores normales.

(Kazemi et al., 2021) por su parte concluyo que no hay relación estadísticamente significativa entre deficiencia de vitamina D y la admisión a unidad de cuidados intensivos con un OR=1.17.

Tabla 3: Características de los estudios incluidos

N°	Artículos	Población	Países	Media de edad	Valor vitamina D en estudio	Recomendación de vitamina D en sangre	Mortalidad	Ingreso a UCI
1	Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis	26 metaanálisis (n=8176)	Reino unido, Alemania, España, Suiza, Estados unidos, Irlanda, Rusia, Irán, Indonesia, China	58 años	50 ng/ml	50 ng/ml	3 metaanálisis OR= 1.82 95% CI= 1.06–2.58).	8 metaanálisis OR=1.81 95% CI= 1.41–2.21
2	COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	6 estudios randomizados (n=551)	-	36 a 56 años	Insuficiencia <20 ng/ml Suficiencia >30 ng/ml	50 ng/ml	RR.=0.78, 95% CI 0.25 - 2.40 Z = 0.66 p = 0.02 I2 = 33%	RR=0.11 95% CI= 0,15 - 1.30 Z=1.48 p=0.14 I2 =66%
3	COVID-19 Mortality Risk Correlates	563 registros	19 países europeos	Mayores de 70 años	23.2 ng/ml	45-55 ng/ml	Dos conjuntos independientes de datos	

	Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis						muestran una correlación Pearson negativa de niveles D3 y riesgo de mortalidad (r(17) = -0.4154, p = 0.0770/ r(13) = -0.4886, p = 0.0646). que los niveles bajos de d3 aumentaron la mortalidad y el valor predictivo o.07	
4	Vitamin D Status and SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Clinical Outcomes	12 estudios (n=1082)	Europa n= 29 Asia este medio n=7 Norte América n=9 Asia este sur n=4 Asia central n=1 América central n=2	61 años	<10ng/ml <20 ng/ml <30 ng/ml	-	Muertes en pacientes con 250oh <10 ng/ml n=21, OR 2.60 (1.93-3.49) Muertes en pacientes con 250oh <20 ng/ml	UCI en pacientes con 25OHD <10 ng/ml N=11 OR= 2.63 (1.45-4.77) UCI en pacientes con

			África del norte n=1 Asia este n=1				n=24, OR 1.84 (1.26–2.69) Muertes en pacientes con 250oh <30 ng/ml n = 12, OR 4.15 (1.76–9.77)	25OHD <10 ng/ml N=18 OR= 2.16 (1.43–3.26) UCI en pacientes con 25OHD <10 ng/ml n=11 OR2.83 (1.74–4.61)
5	Prognostic and therapeutic role of vitamin D in COVID-19: systematic review and meta-analysis	20 estudios n=3686	África 2, Asia 10, Europa 24, Este medio 18, North América 12, South América 2, no reportadas 4	32-81 años	<10ng/ml <20 ng/ml <30 ng/ml	40 ng/dl OR= 5.03	OR 2.07 95% CI 1.28–3.35 p=0.003 I2=73%	
6	The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic	23 estudios diseñados en retrospecti	2% Afrocaribeña, 13% Asia and 87% Caucasiana	65-75 años	Menor de 30 ng/ml 20.3 media	Mayor a 30 ng/dl	OR: 1.6 95% CI, 0.5-4.4.	

	review and meta-analysis	va y 5 prospectiva (n=11901)						
7	Effects of Vitamin D Serum Level on Morbidity and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis	20 estudios N=12806	Reino unido (3), Italia (3), Estados unidos (2), Irán (2), Alemania (2), India (2), Pakistán (1), Tailandia (1), España (1), Turquía (1), China (1), and Grecia (1).	42 – 81 años	< 20 ng/mL	Mayor de 20 ng/dl	RR: 1.02 95% CI: 0.64, 1.62 I2 = 80% P < 0.0001	3 estudios RR. 0.87 95% CI: 0.67, 1.14 I2 = 0%, p = 0.49
8	Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients	1 metaanálisis 1368 pacientes	Asia 2 Europa 3 y Estados unidos 1	63.8 años	21.9 nmol/l	Mayor de 30 ng/dl	SMD= -0.58 95% CI= -0.83 a -0.34 p < .001.	SMD = -0.84 95% CI = -1.32-0.36 p = .001
9	Association of Vitamin D Status with	15 estudios	Europa (n = 17 estudios), North estados	<30	> 20.45 ng/mL	-	5 estudios crude OR: 2.62	3 estudios OR: 1.17

	SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-analysis		unidos de América (n = 2), América del sur (n = 2), Asia oeste (n = 9), Asia sur (n=4), Asia norte(n=4), y África(n=1).				95% CI: 1.13, 6.05 I2: 47.8%	95% CI: 0.67, 2.03 I2 = 69.3%
10	COVID-19 mortality and its predictors in the elderly: A systematic review	35 artículos Revisión sistemática	10 países China = 14, Italia=5, España =5, France=2, Corea del sur=2, Cuba=2, y un estudio de Alemania, Australia, Brasil, and Japón	Sobre 60 años	-	-	La deficiencia de vitamina D está asociada a mayor severidad en daño pulmonar, mayor duración de la enfermedad, mayor riesgo de muerte en ancianos.	Los ancianos son considerados factor de alto riesgo por desarrollar manifestaciones severas y complicaciones; este grupo de pacientes tienen más probabilidad de ser hospitalizados o admitidos en la unidad de

								cuidados intensivos.
11	The Association between TNF- α , IL-6, and Vitamin D Levels and COVID-19 Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis	48 artículos (n=14412)	China 27 artículos	-	20ng/ml	-	5 estudios (n=1339) Crude OR = 1.1505 95% CI 0.5299–2.4977 p = 0.72.	
12	The Impact of Vitamin D Deficiency on the Severity of Symptoms and Mortality Rate among Adult Patients with Covid-19: A Systematic Review and Meta-Analysis	43 estudios n= 254963	Uk biobank	37-73 años	<30 ng/ml	-	7 estudios OR = 2.30 95% CI: 1.47–3.59 P < 0.00001. I2 = 36%	

13	Association between vitamin D status and risk of covid-19 in-hospital mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies	9 estudios observacionales	Irán, Saudí arabia, Kuwait, Reino unido, Estados unidos, Bélgica, Italia, Turquía, Alemania.	< 60 años n=4 >60 años n=5	<30ng/ml	-	OR: 2.11 95% CI 1.03, 4.32	
14	Low Serum 25-hydroxyvitamin D (Vitamin D) Level Is Associated with Susceptibility to COVID-19, Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis	14 estudios n= 999179	-	60 años	<30ng/ml	-	OR = 3.08 [1.35, 7.00] p = 0.011 I2: 80.3% Sensibilidad 85% Especificidad 35% PLR of 1.3 NLR of 0.44 DOR of 3.	

LIMITACIONES

Las limitaciones al elaborar este estudio fueron:

- Se realizó la búsqueda de la información científica solo en idioma inglés, lo cual limitó la cantidad de información recopilada.
- Al ser una enfermedad que tiene tres años de presentación a nivel mundial, se la puede considerar que la información es escasa por lo que se requieren más estudios.
- En Ecuador no existe al momento estudios sobre la relación de la Vitamina D y el Covid-19, por lo que no se pudo comparar este estudio con datos nacionales.
- En la búsqueda de información científica que se realizó se encontró solo se obtuvo una revisión sistemática posterior al tamizaje de registros.

CONCLUSIONES:

La pandemia por SARS-Cov-2, permitió el estudio de los beneficios de la Vitamina D en el sistema inmune, se evidencio la disminución de citoquinas proinflamatorias (Il1, Il6, Il8, factor de necrosis tumoral alfa) contrarrestando el daño pulmonar y la progresión a SDRA.

Por lo tanto, en los estudios analizados se concluye que los pacientes con deficiencia de vitamina D tienen un mayor riesgo de desarrollar manifestaciones más graves de COVID-19 y mayor mortalidad.

Según los ocho estudios analizados (Anuruddhika Dissanayake et al., s/f; Borsche et al., 2021; Chiodini et al., 2021; Ghasemian et al., 2021; Y. Hu et al., 2022; Munshi et al., 2021; Pereira et al., 2022; Varikasuvu et al., 2022) concluyeron que existe disminución de la mortalidad con valores séricos de Vitamina D mayor a 30 ng/ml.

Para la admisión a la UCI, en cuatro artículos(Chiodini et al., 2021; Dadras et al., 2022; Pereira et al., 2022) se evidencio la relación con los valores séricos de Vitamina D y los ingresos a la unidad de cuidados intensivos con OR >1.81.

Tres artículos (Kazemi et al., 2021; Munshi et al., 2021; Varikasuvu et al., 2022)concluyeron que no existe relación entre los niveles séricos de Vitamina D con el

ingreso a la unidad de cuidados intensivos, reportando $RR=0.87$ (Y. Hu et al., 2022), $SMD=-0.87$ (Munshi et al., 2021) y $OR=1.17$ (Kazemi et al., 2021); por lo tanto, no se puede concluir el nivel sérico de Vitamina D, como marcador de ingreso y pronóstico en UCI.

RECOMENDACIONES

Existen información que valida el efecto protector de la Vitamina D contra los efectos del Covid – 19, se recomienda realizar estudios controlados, randomizados, doble ciego, de suplementación de Vitamina D con dosis establecidas y buscando concentraciones séricas específicas en los pacientes para tener bases sobre su efecto protector en mortalidad.

Realizar una adecuada evaluación clínica de los pacientes que acuden a consulta externa, tomando en cuenta comorbilidades, grupo etario, escalas de riesgo e implementar el análisis de valores séricos de Vitamina D de manera preventiva, para realizar una adecuada suplementación para alcanzar valores séricos protectores y evitar complicaciones e ingresos a hospitalización o a UCI, por Covid - 19.

Incluir a más de la vacunación, la suplementación de Vitamina D (valores sanguíneos superiores a 30 ng/ml) para el fortalecimiento del sistema inmune, por la basta evidencia que apoya su uso, en toda la población con mayor énfasis para pacientes adultos mayores, con obesidad, pacientes con piel oscura.

BIBLIOGRAFÍA

- Akbar, M. R., Wibowo, A., Pranata, R., & Setiabudiawan, B. (2021). Low Serum 25-hydroxyvitamin D (Vitamin D) Level Is Associated With Susceptibility to COVID-19, Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. En *Frontiers in Nutrition* (Vol. 8). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.660420>
- Al Kiyumi, M., Kalra, S., Davies, J., & Kalhan, A. (2021). The impact of vitamin d deficiency on the severity of symptoms and mortality rate among adult patients with Covid-19: A systematic review and meta-analysis. En *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* (Vol. 25, Número 4, pp. 261–282). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_115_21
- Anuruddhika Dissanayake, H., Lakshitha de Silva, N., Sumanatilleke, M., Dilantha Neomal de Silva, S., Kalhari Kobawaka Gamage, K., Dematapitiya, C., Chandrani Kuruppu, D., Ranasinghe, P., Pathmanathan, S., & Katulanda, P. (s/f). *Prognostic and therapeutic role of vitamin D in COVID-19: systematic review and meta-analysis.*
- Bilezikian, J. P., Bikle, D., Hewison, M., Lazaretti-Castro, M., Formenti, A. M., Gupta, A., Madhavan, M. V., Nair, N., Babalyan, V., Hutchings, N., Napoli, N., Accili, D., Binkley, N., Landry, D. W., & Giustina, A. (2020). MECHANISMS in ENDOCRINOLOGY Vitamin D and COVID-19. En *European Journal of Endocrinology* (Vol. 183, Número 5, pp. R133–R147). BioScientifica Ltd.
<https://doi.org/10.1530/EJE-20-0665>

Borsche, L., Glauner, B., & Mendel, J. von. (2021). COVID-19 mortality risk correlates inversely with vitamin D3 status, and a mortality rate close to zero could theoretically be achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a systematic review and meta-analysis. En *Nutrients* (Vol. 13, Número 10). MDPI.

<https://doi.org/10.3390/nu13103596>

Chiodini, I., Gatti, D., Soranna, D., Merlotti, D., Mingiano, C., Fassio, A., Adami, G., Falchetti, A., Eller-Vainicher, C., Rossini, M., Persani, L., Zambon, A., & Gennari, L. (2021). Vitamin D Status and SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Clinical Outcomes. En *Frontiers in Public Health* (Vol. 9). Frontiers Media S.A.

<https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.736665>

Dadras, O., SeyedAlinaghi, S. A., Karimi, A., Shamsabadi, A., Qaderi, K., Ramezani, M., Mirghaderi, S. P., Mahdiabadi, S., Vahedi, F., Saeidi, S., Shojaei, A., Mehrtak, M., Azar, S. A., Mehraeen, E., & Voltarelli, F. A. (2022). COVID-19 mortality and its predictors in the elderly: A systematic review. En *Health Science Reports* (Vol. 5, Número 3). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/hsr2.657>

Ebrahimzadeh, A., Mohseni, S., Narimani, B., Ebrahimzadeh, A., Kazemi, S., Keshavarz, F., Yaghoubi, M. J., & Milajerdi, A. (2021). Association between vitamin D status and risk of covid-19 in-hospital mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. En *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Ltd.

<https://doi.org/10.1080/10408398.2021.2012419>

Ghasemian, R., Shamshirian, A., Heydari, K., Malekan, M., Alizadeh-Navaei, R., Ebrahimzadeh, M. A., Ebrahimi Warkiani, M., Jafarpour, H., Razavi Bazaz, S.,

- Rezaei Shahmirzadi, A., Khodabandeh, M., Seyfari, B., Motamedzadeh, A., Dadgostar, E., Aalinezhad, M., Sedaghat, M., Razzaghi, N., Zarandi, B., Asadi, A., ... Shamshirian, D. (2021). The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*, 75(11). <https://doi.org/10.1111/ijcp.14675>
- Halim, C., Mirza, A. F., & Sari, M. I. (2022). The Association between TNF- α , IL-6, and Vitamin D Levels and COVID-19 Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. En *Pathogens* (Vol. 11, Número 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020195>
- Hu, B., Huang, S., & Yin, L. (2021a). The cytokine storm and COVID-19. En *Journal of Medical Virology* (Vol. 93, Número 1, pp. 250–256). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>
- Hu, B., Huang, S., & Yin, L. (2021b). The cytokine storm and COVID-19. En *Journal of Medical Virology* (Vol. 93, Número 1, pp. 250–256). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>
- Hu, Y., Kung, J. Y., Cave, A., & Banh, H. L. (2022). Effects of Vitamin D Serum Level on Morbidity and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. En *J Pharm Pharm Sci (www.cspsCanada.org)* (Vol. 25). www.cspsCanada.org
- Kazemi, A., Mohammadi, V., Aghababae, S. K., Golzarand, M., Clark, C. C. T., & Babajafari, S. (2021). Association of Vitamin D Status with SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-analysis. En *Advances in*

Nutrition (Vol. 12, Número 5, pp. 1636–1658). Oxford University Press.

<https://doi.org/10.1093/advances/nmab012>

Munshi, R., Hussein, M. H., Toraih, E. A., Elshazli, R. M., Jardak, C., Sultana, N., Youssef, M. R., Omar, M., Attia, A. S., Fawzy, M. S., Killackey, M., Kandil, E., & Duchesne, J. (2021). Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. En *Journal of Medical Virology* (Vol. 93, Número 2, pp. 733–740). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jmv.26360>

Pereira, M., Dantas Damascena, A., Galvão Azevedo, L. M., de Almeida Oliveira, T., & da Mota Santana, J. (2022). Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. En *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (Vol. 62, Número 5, pp. 1308–1316). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>

Varikasuvu, S. R., Thangappazham, B., Vykunta, A., Duggina, P., Manne, M., Raj, H., & Aloori, S. (2022). COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 20(6), 907–913. <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2035217>

White, J. H. (2022). Emerging Roles of Vitamin D-Induced Antimicrobial Peptides in Antiviral Innate Immunity. En *Nutrients* (Vol. 14, Número 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu14020284>

Yisak, H., Ewunetei, A., Kefale, B., Mamuye, M., Teshome, F., Ambaw, B., & Yitbarek, G. Y. (2021a). Effects of vitamin d on covid-19 infection and prognosis: A

systematic review. En *Risk Management and Healthcare Policy* (Vol. 14, pp. 31–38). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S291584>

Yisak, H., Ewunetei, A., Kefale, B., Mamuye, M., Teshome, F., Ambaw, B., & Yitbarek, G. Y. (2021b). Effects of vitamin d on covid-19 infection and prognosis: A systematic review. En *Risk Management and Healthcare Policy* (Vol. 14, pp. 31–38). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S291584>