



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, marzo 2022

Señores
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Lina María Leiva Panqueva, con C.C. No. 55068638, Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado Niveles de vitamina D y su correlación con la gravedad y el desenlace de pacientes con Diagnóstico de Neumonía por SARS COV 2 presentado y aprobado en el año 2022 como requisito para optar al título de Especialista en Medicina Interna;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: Lina María Seiva P.



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO

AP-BIB-FO-07

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 4

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Niveles de vitamina D y su correlación con la gravedad y el desenlace de pacientes con Diagnóstico de Neumonía por SARS COV 2

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Leiva Panqueva	Lina María

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Pinzón Tovar	Alejandro
Domínguez Ruiz	Juan Diego

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialista en Medicina Interna

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Especialización en Medicina Interna

CIUDAD: Neiva AÑO DE PRESENTACIÓN: 2022 NÚMERO DE PÁGINAS: 172

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general_X_
Grabados___ Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___
Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros_X_



SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español	Inglés
1. Neumonía	Pneumonia
2. Infección por SARS COV-2	SARS CoV 2 Infection
3. COVID-19	COVID-19
4. Vitamina D	Vitamin D
5. Colombia	Colombia

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

En el año 2019 el SARS-CoV-2, surgió como una epidemia en China, seguida de una pandemia declarada en febrero de 2020 por la OMS (32, 33), con afectación en diferentes sistemas de salud, sociales y económicos.

Nuestra región no está exenta del impacto de esta enfermedad, lo que motivó el estudio de 160 pacientes atendidos en una institución de la ciudad de Neiva (Huila), el cual analizó la asociación entre los niveles de vitamina D, la severidad y desenlace de pacientes con neumonía por SARS-COV 2, encontrando que afecta principalmente a los hombres, predominantemente en la séptima década de la vida, con síntomas como disnea, tos y fiebre; con requerimiento de la ventilación mecánica en 1 de cada 3 pacientes.

Se documentaron niveles subóptimos de vitamina D, especialmente en pacientes mayores y mujeres, independientemente de las comorbilidades, el grado de severidad de la enfermedad y el desenlace, llamativamente relacionado con una pérdida en la respuesta fisiológica de la paratohormona (PTH). Aproximadamente el 50% de los pacientes no describe comorbilidad previa, y el uso de IECA y ARA II no estuvo asociado a los niveles de vitamina D. El sobrepeso podría relacionarse con malos resultados en más del 50% de los



casos. De manera global el grado de severidad de la COVID-19 y fallecer están fuertemente relacionados.

Se requieren estudios aleatorizados y experimentales vinculados con la vitamina D, para establecer su influencia en la progresión y gravedad de enfermedades

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

In 2019 SARS-CoV-2, suddenly emerged as an epidemic in China, followed by a global pandemic declared in February 2020 by the WHO (32, 33), with affectation on different health, social and economic systems.

Our region have not been exempt from the impact of this disease, which motivated the study of 160 patients attended in a institution in the city of Neiva (Huila), analyzing the association between vitamin D levels, degree of severity and outcome in patients diagnosed with moderate and severe pneumonia due to SARS-COV 2, establish that this disease affects mainly men, predominantly in the seventh decade of life, with symptoms such as dyspnea, cough and fever; with requiring mechanical ventilation in 1 out of 3 patients.

Suboptimal vitamin D levels were documented, especially in older patients and women, but independently of comorbidities, degree of disease severity and outcome, strikingly related to a loss in the physiological response of parathyroid hormone (PTH). In approximately 50% of the patients no previous comorbidity was described, and use of ACEI and ARA II there was not associated with vitamin D levels. Being overweight could be related with worse outcomes in more than 50% of the cases. Overall, the degree of severity of COVID-19 and death were strongly related.

Randomized and experimental studies related to vitamin D are required to establish its influence on the progression and severity of diseases.



APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: ORLANDO MONTERO GARCIA.

Firma:

Nombre Jurado: Giovanni Caviedes Pels

Firma:

Nombre Jurado:

Adriana Zamora Suárez

Firma:

Nota: 5.0 Giovanni Caviedes P.

Nota: 5.0 Adriana Zamora S.

NIVELES DE VITAMINA D Y SU CORRELACIÓN CON LA GRAVEDAD Y EL
DESENLACE DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA POR SARS
COV 2

LINA MARÍA LEIVA PANQUEVA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN DE MEDICINA INTERNA
NEIVA- HUILA
2022

NIVELES DE VITAMINA D Y SU CORRELACIÓN CON LA GRAVEDAD Y EL
DESENLACE DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA POR SARS
COV 2

LINA MARÍA LEIVA PANQUEVA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Medicina Interna

Asesor Temático
ALEJANDRO PINZÓN TOVAR
Médico especialista en Medicina Interna y Endocrinología.

Asesor Metodológico
JUAN DIEGO DOMINGUEZ RUIZ
Médico Especialista Medicina Interna y Epidemiología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN DE MEDICINA INTERNA
NEIVA – HUILA
2022

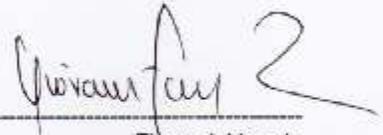
Nota de aceptación:

Nota: 5.0

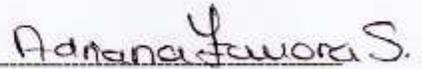
Nota: 5.0



Firma del presidente del jurado



Firma del jurado



Firma del jurado

Neiva, marzo del 2022.

DEDICATORIA

A mis padres, hermanos y muy especialmente a mi esposo, por la paciencia y apoyo incondicional.

A toda la comunidad científica y universitaria, especialmente a cada uno de mis profesores y compañeros residentes.

Lina María

AGRADECIMIENTOS

La autora expresa sus agradecimientos:

Al Doctor Alejandro Pinzón, asesor temático y al Doctor Juan Diego Domínguez, asesor metodológico, por su apoyo y experticia académica en la realización de este proyecto.

A los médicos docentes de la especialización en Medicina Interna, que día a día aportaron en la formación académica.

A cada uno de los compañeros residentes, por sus aportes académicos y acompañamiento permanente.

A los pacientes que participaron en la investigación. Mil gracias...

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	22
1. JUSTIFICACIÓN	23
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
3. OBJETIVOS	27
3.1 OBJETIVO GENERAL	27
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
4. ANTECEDENTES	28
5. MARCO TEÓRICO	34
5.1 MORFOLOGÍA VIRAL	36
5.2 ESTRUCTURA E INTEGRACIÓN DEL VIRUS SARS-COV-2	37
5.3 PATOGÉNESIS	39
5.3.1 Lesión viral directa	39
5.3.2 Defensa del huésped contra el SARS-CoV-2	41
5.3.3 Respuesta inmune contra el SARS-CoV-2	42
5.3.4 Papel de la autoinmunidad preexistente	43

		pág.
5.4	MODO DE TRANSMISIÓN	47
5.4.1	Vía de transmisión de persona a persona	47
5.5	PRESENTACIÓN CLÍNICA	49
5.6	EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO	51
5.7	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	51
5.7.1	Reacción en cadena de la polimerasa y serología	51
5.7.2	Hallazgos de laboratorio	52
5.7.3	Imágenes	53
5.8	TRATAMIENTO	54
5.8.1	Cuidados de apoyo y soporte respiratorio	54
5.8.2	Terapia específica para covid-19	55
5.8.3	Pacientes sin requerimiento de oxígeno	56
5.8.4	Pacientes que reciben oxígeno suplementario	56
5.8.5	Tratamientos específicos	57
5.8.5.1	Dexametasona y otros glucocorticoides	57
5.8.5.2	Baricitinib e inhibidores de JAK	58
5.8.5.3	Inhibidores de la vía IL-6 (tocilizumab)	58
6.	FACTORES DE RIESGO PARA LA PRESENTACIÓN DE ENFERMEDAD GRAVE	63
6.1	AUMENTO DE LA EDAD	63

		pág.
6.2	COMORBILIDADES	64
6.3	ANTECEDENTES SOCIOECONÓMICOS Y SEXO	64
6.4	ALTERACIONES DE LABORATORIO	65
6.5	METABOLISMO DE LA VITAMINA D	66
6.6	PAPEL DE LA VITAMINA D EN LA INMUNOBIOLOGÍA	74
7.	DISEÑO METODOLÓGICO	79
7.1	TIPO DE ESTUDIO	79
7.2	PERIODO DE ESTUDIO	80
7.3	POBLACIÓN Y MUESTRA	80
7.3.1	Criterios de inclusión	80
7.3.2	Criterios de exclusión	80
7.3.3	Control de sesgos	81
7.3.4	Técnicas y procedimientos para la recolección de la información	81
7.3.5	Instrumento de recolección	81
7.3.6	Codificación y tabulación	81
7.3.7	Fuentes de información	81
7.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	81
7.5	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	82

		pág.
7.6	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	88
7.7	ENTIDADES PARTICIPANTES Y TIPO DE PARTICIPACIÓN	90
7.7.1	Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo	90
7.7.2	La Universidad Surcolombiana	90
8.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	91
9.	RESULTADOS	92
10.	DISCUSION	141
11.	CONCLUSIONES	146
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	148
	ANEXOS	169

LISTA DE TABLAS

		pág.
Tabla 1	Comparación entre SARS-CoV-2, MERS-CoV y SARS-CoV	35
Tabla 2	Características sociodemográficas y de desenlace de pacientes con infección por SARSCoV2	92
Tabla 3	Distribución según la calificación NEWS 2 al ingreso y el desenlace de los pacientes	95
Tabla 4	Prueba de chi-cuadrado entre la escala NEWS 2 al ingreso y el desenlace de los pacientes	96
Tabla 5	Características clínicas, respiratorias y clasificación del riesgo en pacientes infectados por SARSCoV2 (n=160)	97
Tabla 6	Medidas de tendencia central y de distribución para las variables edad, IMC, Tiempo de evolución de los síntomas, duración de la estancia hospitalaria (n=160)	98
Tabla 7	Pruebas de normalidad para las variables cuantitativas	99
Tabla 8	Medidas de tendencia central y de distribución de los paraclínicos en pacientes con diagnóstico de neumonía por el virus SARSCoV2	101
Tabla 9	Medidas de tendencia central y de distribución de los paraclínicos en pacientes con diagnóstico de neumonía por el virus SARSCoV2	102
Tabla 10	Medidas de tendencia central y de distribución de los paraclínicos en pacientes con diagnóstico de neumonía por el virus SARSCoV2	103
Tabla 11	Características paraclínicas de los pacientes infectados por el virus SARSCoV2 (n=160)	104

	pág.	
Tabla 12	Correlación entre el nivel de vitamina D la PTH para el total de la muestra (n=160)	109
Tabla 13	Correlación entre el nivel de vitamina D la PTH en los pacientes con diagnóstico de neumonía moderada (n=80)	110
Tabla 14	Correlación entre el nivel de vitamina D la PTH en los pacientes con diagnóstico de neumonía severa (n=80)	111
Tabla 15	Medidas de tendencia central y de dispersión del nivel de vitamina D, la PTH y el IMC de los pacientes según la severidad de la neumonía por SARS COV2 (n=160)	113
Tabla 16	Correlación entre el nivel de 25 hidroxí vitamina D, la paratohromona (PTH) y el IMC en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS COV2 (n=160)	115
Tabla 17	Correlación entre el nivel de 25 hidroxí vitamina D, la paratohromona (PTH) y el IMC en los pacientes con diagnóstico de neumonía moderada (n=80)	116
Tabla 18	Correlación entre el nivel de 25 hidroxí vitamina D y el IMC en los pacientes con diagnóstico de neumonía grave (n=80)	118
Tabla 19	Medidas de tendencia central y de dispersión del nivel de vitamina D, la PTH y el IMC de los pacientes según el desenlace (n=160)	119
Tabla 20	Medidas de tendencia central y de distribución para las variable niveles de vitamina 25 hidroxí vitamina D y PTH en pacientes hipertensos según el antecedente farmacológico de uso de IECA/ARA II	123
Tabla 21	Prueba de chi-cuadrado entre diferentes comorbilidades y la severidad del cuadro clínico	128

	pág.
Tabla 22 Prueba de chi-cuadrado entre diferentes comorbilidades y el desenlace de los pacientes	129
Tabla 23 Distribución según la severidad de neumonía por SARSCov2 y el desenlace de los pacientes (n=160)	131
Tabla 24 Prueba de chi-cuadrado entre la severidad de la enfermedad y el desenlace	131
Tabla 25 Prueba de hipótesis entre los niveles de 25 hidroxivitamina D, la severidad y el desenlace en pacientes infectados por el virus SARSCov2	132
Tabla 26 Sexo, estrato socioeconómico, edad e IMC en pacientes infectados por SARSCov2 según nivel de vitamina D	133
Tabla 27 Características clínicas y respiratorias de pacientes infectados por el virus SARSCov2 según niveles de vitamina D	134
Tabla 28 Factores asociados a la severidad de la infección	137
Tabla 29 Factores asociados a severidad en pacientes infectados por el virus SARSCov2	139

LISTA DE FIGURAS

		pág.
Figura 1	Morfología viral del nuevo coronavirus SARS-CoV-2	36
Figura 2	Estructura e integración del virus SARS-CoV-2	38
Figura 3	Inmunopatogenia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)	40
Figura 4	Auto anticuerpos antagonizantes tipo I de inmunidad IFN	44
Figura 5	Pasos cruciales en el metabolismo de la vitamina D	68
Figura 6	Metabolismo de la vitamina D	71
Figura 7	Regulación tisular específica del CYP27B1. En cada caja se representan factores que estimulan (+) o inhiben (-) CYP27B1	75
Figura 8	Efectos pleiotrópicos del calcitriol sobre el sistema inmunológico y el sistema cardiovascular	77

LISTA DE GRAFICAS

		pág.
Grafica 1	Distribución de los principales síntomas de los pacientes con diagnóstico de neumonía por el virus SARSCoV2	94
Grafica 2	Distribución según la calificación NEWS 2 al ingreso y la frecuencia de pacientes fallecidos	95
Grafica 3	Porcentaje acumulado según los niveles de vitamina D en los pacientes incluidos en el estudio. (n=160)	106
Grafica 4	Porcentaje acumulado según los niveles de vitamina D en los pacientes con neumonía moderada. (n=80)	106
Grafica 5	Porcentaje acumulado según los niveles de vitamina D en los pacientes con neumonía grave. (n=80)	107
Grafica 6	Diagrama de cajas entre los niveles de 25 hidroxí vitamina D y la distribución según la severidad de los pacientes (n=160)	107
Grafica 7	Diagrama de cajas entre los niveles de PTH y la distribución según la severidad de los pacientes (n=160)	108
Grafica 8	Gráfica de dispersión entre los niveles de vitamina D y PTH de los pacientes incluidos en el estudio (n=160)	109
Grafica 9	Grafica de dispersión entre los niveles de vitamina D y PTH de los pacientes con diagnóstico de neumonía moderada (n=80)	110
Grafica 10	Grafica de dispersión entre los niveles de vitamina D y PTH de los pacientes con diagnóstico de neumonía severa (n=80)	111
Grafica 11	Diagrama de cajas agrupado según los niveles de 25 hidroxí vitamina D (ng / ml), el requerimiento de ventilación mecánica y el desenlace de la enfermedad (n=160)	112

	pág.	
Grafica 12	Grafica de dispersión entre los niveles de 25 hidroxivitamina D y el IMC de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS CoV 2 (n=160)	114
Grafica 13	Grafica de dispersión entre los niveles de vitamina D y el IMC de los pacientes con diagnóstico de neumonía moderada (n=80)	116
Grafica 14	Grafica de dispersión entre los niveles de vitamina D y el IMC de los pacientes con diagnóstico de neumonía grave (n=80)	117
Grafica 15	Distribución de pacientes infectados por virus SARSCoV2 según la presencia de comorbilidades (n=160)	120
Grafica 16	Diagrama de cajas según los niveles de 25 hidroxivitamina D (ng / ml), y antecedente de hipertensión arterial (n=160)	121
Grafica 17	Distribución según el uso de IECA/ARA II, en los pacientes con antecedente de hipertensión arterial (n=68)	121
Grafica 18	Diagrama de distribución de los niveles de 25 hidroxivitamina D (ng / ml) en los pacientes hipertensos con uso de IECA y ARA II	122
Grafica 19	Diagrama de distribución de los niveles de 25 hidroxivitamina D (ng / ml) en los pacientes hipertensos sin uso de IECA y ARA II	123
Grafica 20	Diagrama de cajas según los niveles de 25 hidroxivitamina D (ng/ml) y antecedente de diabetes mellitus (n=160)	124
Grafica 21	Diagrama de cajas según los niveles de 25 hidroxivitamina D (ng / ml) y antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n=160)	125

		pág.
Grafica 22	Diagrama de cajas según los niveles de 25 hidroxí vitamina D (ng / ml) y antecedente de falla cardíaca (n=160)	125
Grafica 23	Diagrama de cajas según los niveles de 25 hidroxí vitamina D (ng / ml) y el desenlace (n=160)	126
Grafica 24	Diagrama de cajas agrupado según los niveles de 25 hidroxí vitamina D (ng / ml), las comorbilidades y la severidad (n=160)	127
Grafica 25	Diagrama de cajas agrupado según los niveles de 25 hidroxí vitamina D (ng / ml), las comorbilidades y el desenlace (n=160)	127
Grafica 26	Relación entre los diferentes comorbilidades y la severidad del cuadro clínico	128
Grafica 27	Distribución según las diferentes comorbilidades y el desenlace de los pacientes (n=160)	129
Grafica 28	Diagrama de cajas agrupado según los niveles de 25 hidroxí vitamina D (ng / ml), la severidad y el desenlace (n=160)	130
Grafica 29	Distribución según la severidad de la enfermedad y el desenlace	132
Grafica 30	Proporción de factores de riesgo según niveles de vitamina D	136
Grafica 31	Cuadro clínico según niveles de vitamina D	137

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A Instrumento para recolección de información	170

RESUMEN

En las últimas dos décadas tres nuevos coronavirus altamente contagiosos y patógenos surgieron y causaron brotes globales, el SARS-CoV, MERS-CoV y el recién descubierto SARS-CoV-2, considerados de origen zoonótico y con una alta capacidad de causar enfermedades graves y mortales en humanos (37), los cuales es probable continúen desarrollándose y propagándose de forma estacional y periódica.

A finales del año 2019, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, surgió repentinamente como una epidemia en China, seguida de una pandemia mundial declarada en febrero de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (32, 33), con afectación multinivel en los diferentes sistemas de salud, sociales y económicos globales.

Nuestro país y nuestra región no han sido exentos del impacto de esta enfermedad, con un reporte de 138.767 casos fallecidos hasta febrero del presente año, de los cuales 3.477 se reportaron en nuestro departamento, con una tasa de letalidad de 3,5% (35).

Resultados obtenidos a partir del análisis descriptivo de 160 pacientes atendidos en una institución de referencia de la ciudad de Neiva (Huila), con el objetivo de analizar la asociación entre los niveles de vitamina D, el grado de severidad y desenlace en pacientes con diagnóstico de neumonía moderada y grave por SARS-COV 2, establecen que esta enfermedad afecta principalmente a los hombres, de estratos socioeconómicos bajos, predominantemente en la séptima década de la vida, con síntomas como disnea, tos y fiebre, con una mediana de duración de 8 días y requerimiento de la ventilación mecánica en 1 de cada 3 pacientes.

Se documentaron niveles subóptimos de vitamina D, especialmente en pacientes mayores y más frecuentemente en mujeres, pero independientemente de las comorbilidades, el grado de severidad de la enfermedad y el desenlace, llamativamente relacionado con una pérdida en la respuesta fisiológica de la paratohormona (PTH). En aproximadamente el 50% de los pacientes no se describe comorbilidad previa, y en aquellos reportados como hipertensos con uso previo de IECA y ARA II no hubo asociación entre este antecedente con los niveles de vitamina D, ni con peores desenlaces. En nuestra población el sobrepeso se podría plantear como posible factor asociado a peores desenlaces en más del 50% de los casos. De manera global el grado de severidad de la COVID-19 y el hecho de fallecer están fuertemente relacionados.

Se plantea la necesidad de la realización de estudios aleatorizados y en lo posible experimentales relacionados con el estudio de la vitamina D, dado el impacto de ésta en los diferentes sistemas y su influencia en la progresión y gravedad de enfermedades, así como los posibles efectos de los niveles adecuados de esta vitamina en su prevención

Palabras claves. Neumonía, Infección por SARS COV-2, COVID-19, vitamina D, Colombia

SUMMARY

En las últimas dos décadas, tres nuevos coronavirus altamente contagiosos y patógenos surgieron y causaron brotes globales, el SARS-CoV, MERS-CoV y el recién descubierto SARS-CoV-2; considerados de origen zoonótico y con una alta capacidad de causar enfermedades graves y mortales en humanos (37), los cuales es probable continúen desarrollándose y propagándose de forma estacional y periódica.

A finales del año 2019, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, surgió repentinamente como una epidemia en China, seguida de una pandemia mundial declarada en febrero de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (32, 33), con afectación multinivel en los diferentes sistemas de salud, sociales y económicos, globales.

Nuestro país y nuestra región no han sido exentos del impacto de esta enfermedad, con un reporte de 138.767 casos fallecidos hasta febrero del presente año, de los cuales, 3.477 se reportaron en nuestro departamento, con una tasa de letalidad de 3,5% (35).

Resultados obtenidos a partir del análisis descriptivo de 160 pacientes atendidos en una institución de referencia de la ciudad de Neiva (Huila), con el objetivo de analizar la asociación entre los niveles de vitamina D, el grado de severidad y desenlace en pacientes con diagnóstico de neumonía moderada y grave por SARS-COV 2, establecen que esta enfermedad afecta principalmente a los hombres, de estratos socioeconómicos bajos, predominantemente en la séptima década de la vida, con síntomas como disnea, tos y fiebre, con una mediana de duración de 8 días y requerimiento de la ventilación mecánica en 1 de cada 3 pacientes.

Se documentaron niveles subóptimos de vitamina D, especialmente en pacientes mayores y más frecuentemente en mujeres, pero independientemente de las comorbilidades, el grado de severidad de la enfermedad y el desenlace, llamativamente relacionado con una pérdida en la respuesta fisiológica de la paratohormona (PTH). En aproximadamente el 50% de los pacientes no se describe comorbilidad previa, y en aquellos reportados como hipertensos con uso previo de IECA y ARA II no hubo asociación entre este antecedente con los niveles de vitamina D, ni con peores desenlaces. En nuestra población el sobrepeso se podría plantear como posible factor asociado a malos resultados en más del 50% de los casos. De manera global el grado de severidad de la COVID-19 y el hecho de fallecer están fuertemente relacionados.

Se plantea la necesidad de la realización de estudios aleatorizados y en lo posible experimentales relacionados con el estudio de la vitamina D, dado el impacto de ésta en los diferentes sistemas y su influencia en la progresión y gravedad de enfermedades, así como los posibles efectos de los niveles adecuados de esta vitamina en su prevención.

Key words. Pneumonia, SARS CoV 2 Infection, COVID-19, vitamin D, Colombia

INTRODUCCIÓN

El brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ha creado una crisis de salud pública mundial, y más de dos años después del inicio de esta pandemia, se sabe poco sobre los factores protectores de esta infección; lo cual ha motivado la realización de diferentes estudios relacionados con medidas de salud preventivas que puedan reducir el riesgo de infección, su progresión y la gravedad ⁽¹⁾.

Es así como se han descrito dentro de todos estos, las posibles funciones de la vitamina D en la reducción del riesgo y la gravedad de diferentes infecciones agudas del tracto respiratorio, destacando la posible importancia de la vitamina D en el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2)(2), estableciéndose durante esta pandemia, la correlación entre los casos y muertes por este coronavirus y los niveles de vitamina D en países europeos, demostrando el papel de esta vitamina, en la reducción del riesgo de infecciones virales agudas del tracto respiratorio y neumonía, basados en la inhibición directa de la replicación viral o con vías antiinflamatorias e inmunomoduladoras ⁽³⁾. Un meta análisis, demostró que la suplementación con vitamina D es segura y eficaz contra las infecciones agudas del tracto respiratorio, aunque algunos estudios existentes reportan dudas al respecto cuando se ajustaron las variables de confusión ^(4,5), lo cual motiva la realización de estudios que demuestren la correlación entre el déficit de esta vitamina con la evolución de la enfermedad, y el beneficio de la suplementación en caso de ser necesario.

En conclusión, no hay suficiente evidencia sobre la asociación entre los niveles de vitamina D, la gravedad y mortalidad por COVID-19. Por lo tanto, es importante el desarrollo de estudios tanto descriptivos para generar hipótesis, como ensayos controlados aleatorizados y estudios de cohortes para confirmar estos planteamientos, destacando que hasta el momento no se han realizado investigaciones relacionadas en nuestra región que respondan estos supuestos.

Lo anterior, motiva la realización de un estudio, con el fin analizar el supuesto entre la gravedad en cuanto a la presentación clínica y el desenlace de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y los niveles de vitamina D en el sur de Colombia.

1. JUSTIFICACIÓN

La vitamina D, la contienen muy pocos alimentos, por lo que la síntesis dérmica es la principal fuente natural de la vitamina. Al obtenerse de la dieta o síntesis dérmica es biológicamente inactiva y requiere conversión enzimática a metabolitos activos, se convierte enzimáticamente en el hígado a 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), la principal forma circulante de vitamina D, y luego en el riñón a 1,25-dihidroxivitamina D, la forma activa de vitamina D, con una importante interrelación con la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo. El raquitismo (niños) y la osteomalacia (niños y adultos) debido a la deficiencia grave de vitamina D son ahora poco comunes, excepto en poblaciones con una exposición al sol inusualmente baja, falta de vitamina D en alimentos fortificados y síndromes malabsortivos. La deficiencia subclínica de vitamina D, medida por 25 (OH) D sérico bajo, es muy común, en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) realizada entre el 2005 al 2006, el 41.6% de los participantes adultos (≥ 20 años) tenían niveles de 25 (OH) D por debajo de 20 ng / ml (50 mol / L), este grado de deficiencia de vitamina D puede contribuir al desarrollo de osteoporosis y un mayor riesgo de fracturas y caídas en adultos mayores.

También es bien conocida la regulación en funciones celulares con efectos antivirales, que pueden obstaculizar directamente la replicación viral y también ser eficaz como antiinflamatorio e inmunomodulador ⁽²⁷⁾. El SARS-CoV-2 utiliza principalmente el proceso de evasión inmunitaria durante la infección, seguido de una hiperreacción y una tormenta de citosinas en algunos pacientes ⁽²⁸⁾, como un proceso patogénico conocido en el desarrollo del síndrome de enfermedad respiratoria aguda (SDRA) que favorece la gravedad en la mayoría de los pacientes y los resultados adversos ya bien documentados de esta enfermedad.

Factores de riesgo como la edad, la obesidad, la diabetes, la hipertensión y el origen étnico, los que recientemente se suma la insuficiencia de vitamina D relacionado con su papel facilitador de la inmunocompetencia con respecto a la inmunidad innata y adaptativa ⁽¹⁷⁾,

Tanto en Colombia como en Latinoamérica y gran parte del mundo existe una alta prevalencia de hipovitaminosis D, diferentes estudios reportan entre el 61% al 69,5% de insuficiencia en población posmenopáusica y según el consenso colombiano de 2017, sobre todo en ciudades como Bogotá, Villavicencio, Neiva, Barranquilla y Medellín con concentraciones plasmáticas entre 8-19 ng/mL en el 23,8% de la población analizada, sin diferencia significativa entre hombres y mujeres, con nivel promedio de 26,7 ng/mL, en el 55,1% con registro insuficiente (20,1-29 ng/mL) y el 16,6%, deficiente (<20 ng/mL), planteando que en Colombia,

aproximadamente dos tercios de la población posmenopáusia podría manifestar niveles inadecuados de Vitamina D3, a pesar de un ser país tropical y puede haber algunas regiones con alta incidencia de radiación solar.

Se plantean como principales causas de hipovitaminosis D, la falta de exposición a la luz solar, lo cual durante el periodo de confinamiento de la pandemia por Covid-19 que limitó los desplazamientos y por ende la exposición a continuar a la luz solar pudo favorecer el déficit de ésta vitamina.

Otros factores facilitadores como la baja concentración de Vitamina D en los alimentos consumidos, la ingesta adecuada de alimentos ricos en vitamina D como lácteos, vegetales, proteínas animales y comida de mar que es infrecuente en muchas regiones del país, la falta de toma diaria de suplementos y por tratarse en su mayoría de población mestiza y afroamericana que representan poblaciones de riesgo y finalmente pero no menos importante el sobrepeso y el síndrome metabólico ahora presente en un alto porcentaje de la población ⁽³⁰⁾.

Pese a que son muy pocos los estudios realizados en nuestro país, en nuestra región Pinzón Tovar y colaboradores, realizaron un estudio que incluyó pacientes mayores de 50 años atendidos en el hospital universitario de la ciudad de Neiva, durante el año 2011, con diagnóstico de osteoporosis por densitometría y reporte de 25 OH hidroxivitamina D, y mediante un modelo de regresión lineal se determinó que la hipovitaminosis D es un trastorno muy frecuente (89%), que se acompaña de hiperparatiroidismo secundario en el 55% de los casos, concluyendo que la DMO (Densitometría ósea) descendía simultáneamente con la caída en los niveles séricos de vitamina D. Esta asociación fue estadísticamente significativa a nivel de la columna lumbar $p= 0,0063$ ⁽³¹⁾.

Teniendo en cuenta la importancia de hipovitaminosis D en el sistema inmune y debido a que nuestra población se encuentra a riesgo, se deben plantear estudios que permitan comprender las razones detrás de ésta enfermedad, y teniendo en cuenta que se trata de una entidad nueva y que se requiere tener un conocimiento detallado de ésta, es pertinente analizar el comportamiento de la severidad de la enfermedad y su relación con los niveles de vitamina D. Además, que a la fecha en nuestra región no se disponen de publicaciones que permitan conocer las características clínicas, demográficas, imagen lógica o de laboratorio en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en nuestra población e institución, los cuales contribuirán en el planteamiento de políticas en salud que impacten a nivel local y nacional.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta PICO: ¿Existe correlación entre los niveles séricos de vitamina D, la gravedad clínica y el desenlace de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-COV 2, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva (Huila)?.

Población: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2.

Intervención: No.

Comparación: Si, neumonía moderada y neumonía grave por SARS-CoV-2.

Resultados: Establecer la asociación entre los niveles séricos con la severidad y el desenlace de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

Desde su origen en Wuhan, China, en diciembre de 2019, la nueva enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19), causada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ⁽¹⁾, se ha propagado rápidamente por todo el mundo, siendo declarada el 11 de marzo de 2020, pandemia mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽³²⁾. Causando actualmente una gran carga para los sistemas de salud ⁽²¹⁾.

En nuestro país el 6 de marzo de 2020, el Ministerio de Salud y Protección Social informó el primer caso de COVID-19 en el territorio nacional luego de los análisis practicados a una paciente de 19 años, ciudadana, procedente de Milán, Italia (), desde entonces con un aumento progresivo de los casos, ubicándose en algún momento en el quinto país a nivel mundial en reportar casos de esta enfermedad, lo que la ha convertido en un determinante clave en la adopción de políticas públicas para el país ⁽⁷⁾, con la necesidad de acciones específicas inmediatas para identificar los factores de riesgo, así como medidas que mitiguen la gravedad de la enfermedad.

El virus SARS-CoV-2 tiene altos niveles de transmisibilidad, reproducción básica estimada (R_0) de 2,6 a 4,7 y una duración media de incubación de 2 a 14 días, las principales vías de transmisión son las gotas respiratorias y el contacto directo con objetos y superficies contaminadas⁽¹⁾, lo que desde el inicio de la enfermedad ha despertado interés en la comunidad científica, motivando identificar la historia

natural de la enfermedad y factores tanto clínicos, como paraclínicos del huésped y así estimar la población que se encuentra en mayor riesgo de desenlaces fatales. Se ha logrado establecer que los pacientes con edad mayor a 65 años, quienes presentan enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, obesidad, inmunocompromiso y enfermedad hepática tienen un riesgo incrementado de desarrollar la infección de una forma severa. En cuanto a los exámenes paraclínicos se han tratado de entender el papel de los diferentes marcadores para identificar pacientes de alto riesgo, dentro de los más estudiados se encuentran la leucocitosis, linfógena, elevación de niveles de ferritina, deshidrogenasa láctica (LDH) y transaminasas ⁽²⁰⁾. Recientemente se planteó el estudio de la vitamina D por su papel inmunomodulador y posible relación con la severidad de la infección.

La insuficiencia de ésta vitamina es un problema de salud pública que afecta a más de mil millones de personas en todas las etapas de la vida en todo el mundo, no siendo ajena esta realidad para nuestro país en donde estudios en población de mujeres postmenopáusicas han demostrado una prevalencia de hipovitaminosis D cercanas al 70% ⁽²¹⁾.

En la última década, se ha descrito un vínculo potencial entre la deficiencia de vitamina D y diversas enfermedades, incluida la infección sistémica, basado en la función inmunitaria de la vitamina D, ya que ejerce una función de inmunomodulación ⁽²²⁾, principalmente en las mucosas. En ensayos clínicos, los niveles bajos de vitamina D en suero se asocian con infecciones agudas del tracto respiratorio, incluida la influenza epidémica ⁽²³⁾. Un metanálisis reciente que incorporó datos de ocho estudios observacionales el cual informó que los sujetos con una concentración sérica de vitamina D <50 nmol / l (<20 ng / ml) tenían un 64% más de riesgo de neumonía adquirida en la comunidad ⁽²⁴⁾, favoreciendo la hipótesis de que la insuficiencia de vitamina D puede comprometer la función respiratoria inmune, aumentando el riesgo de COVID-19, su severidad y mortalidad ^(25,26).

Lo anteriormente descrito plantea resolver el supuesto de la probable correlación de los niveles séricos de vitamina D, la gravedad clínica y el desenlace de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-COV 2, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva (Huila) durante los años 2020 y 2021.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar la correlación entre los niveles séricos de vitamina D, la gravedad clínica y el desenlace de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-COV-2, atendidos en el hospital Universitario de Neiva (Huila).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de infección por SARS-COV-2 atendidos en una institución de la ciudad de Neiva (Huila).

Establecer la presentación clínica, gravedad de la enfermedad, días de evolución de la enfermedad y los días de estancia hospitalaria.

Identificar las comorbilidades o factores de riesgo reconocidos y su posible asociación con el grado de severidad.

Analizar los paraclínicos, principalmente los niveles de vitamina D y paratohormona (PTH) y su relación con la severidad y el desenlace de los pacientes.

4. ANTECEDENTES

La búsqueda de factores de riesgo predisponentes y los resultados adversos del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha centrado la atención en variables como la edad, la obesidad, la diabetes, la hipertensión arterial, el origen étnico entre otros. Recientemente, los niveles bajos de vitamina D han surgido como otro elemento de riesgo potencial, dependiente de su papel en el mantenimiento del homeostasis intestinal, además su participación en el control de la tormenta de citosinas y como facilitador de la inmunocompetencia al favorecer la respuesta inmune innata y adaptativa ^(6,7).

Se han realizado estudios con diferentes enfoques y rigurosidad metodológica, evaluando la asociación entre la deficiencia de vitamina D, la gravedad y la mortalidad relacionada con la COVID-19.

Mediante un metanálisis que incluyó 23 estudios (n = 2692), se revisaron las proporciones de mortalidad y gravedad en pacientes con COVID-19 y deficiencia de 25(OH)D (< 50 nmol/L), cuyos resultados describen una media de edad 60,8 años, el 53,8% eran hombres y la deficiencia de vitamina 25(OH)D se asoció con un mayor riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2 (RR 2,00; IC del 95%: 1,47-2,71; 17 estudios) y mortalidad (RR 2,45; IC del 95%: 1,24-4,84, 13 estudios), sin embargo, los hallazgos no implican causalidad, planteando la realización de ensayos controlados aleatorios para determinar si la disminución de 25(OH)D es un epifenómeno o consecuencia del proceso inflamatorio asociado con formas graves de la enfermedad, hasta entonces la concentración de 25(OH)D podría considerarse como un reactante negativo de fase aguda de mal pronóstico en la infección por COVID-19 ⁽⁸⁾.

En el Reino Unido, se analizaron adultos mayores (edad \geq 65 años (n=105) ingresados en un gran hospital general), mediante un estudio de cohorte prospectivo mono céntrico entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020, en el cual, todos los pacientes fueron evaluados para detectar niveles séricos de 25- hidroxivitamina D durante la enfermedad aguda confirmada mediante PCR de transcriptasa inversa viral o evidencia radiológica de apoyo. El resultado primario fue la mortalidad hospitalaria, los resultados secundarios fueron las características de laboratorio de la tormenta de citoquinas, los cambios en las imágenes torácicas y la necesidad de ventilación no invasiva (VNI), encontrando en el brazo COVID-19 positivo un nivel sérico medio más bajo de 25(OH)D de 27 nmol/L (IQR=20–47 nmol/L) en comparación con el brazo negativo con un nivel medio de 52 nmol/L (IQR=31,5–71,5 nmol/L) (p=0,0008). Entre los pacientes con deficiencia de vitamina D, hubo un mayor nivel máximo de dímero D (1914,00 μ g/L vs 1268,00 μ /L) (p=0,034) y una

mayor incidencia de apoyo a la VNI e ingreso en la unidad de alta dependencia (30,77% vs 9,68%) ($p=0,042$). No se observó un aumento de la mortalidad entre los grupos, concluyendo que en los adultos mayores con deficiencia de vitamina D y COVID-19 se puede demostrar peores resultados de morbilidad, con un posible valor pronóstico útil de los niveles de la vitamina D ⁽⁹⁾.

Se describen además el impacto del déficit y los beneficios de la suplencia de vitamina D en pacientes ancianos con enfermedades crónicas y su relación con la mortalidad, según los estudios encontrados en bases de datos hasta el 18 de diciembre de 2020 y en registros de ensayos hasta el 20 de enero de 2021, existe una tendencia positiva entre el nivel sérico de 25(OH)D <20 ng/ml y un mayor riesgo de mortalidad, ingreso en UCI, ventilación invasiva, ventilación no invasiva o positividad al SARS-CoV-2. Sin embargo, estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas. Los niveles medios de 25(OH)D fueron de 5,9 ng/ml, significativamente más bajos en los pacientes COVID-19 positivos, en comparación con los pacientes negativos, pero la certeza de la evidencia fue muy baja, aunque debe considerarse la tendencia a una asociación entre los niveles séricos bajos de 25(OH)D y los peores resultados de salud relacionados con COVID-19. La suplementación con calcifediol puede tener un efecto protector sobre los ingresos en la UCI relacionados con COVID-19, pero el uso actual de altas dosis de vitamina D no se basa en pruebas sólidas y aún se está a la espera de los resultados de ensayos en curso para determinar la eficacia, las dosis deseables y la seguridad de la suplementación con vitamina D para prevenir y tratar los resultados de salud relacionados con la enfermedad ⁽¹⁰⁾.

En cuanto al efecto de la suplementación oral de vitamina D en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y su relación con la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19, basado en estudios realizados desde diciembre de 2019 hasta diciembre de 2020, un metanálisis incluyó datos agrupados de 532 pacientes hospitalizados (189 con suplementos de vitamina D y 343 con atención habitual/placebo) de tres estudios (dos ensayos controlados aleatorios, un estudio retrospectivo de casos y controles). Estadísticamente ($p<0,0001$) se observó un menor requerimiento de UCI en pacientes con suplementos de vitamina D (odds ratio: 0,36; IC del 95%: 0,210-0,626). Sin embargo, sufrió una heterogeneidad significativa, que se redujo después del análisis de sensibilidad. En caso de mortalidad, los suplementos de vitamina D tienen hallazgos comparables con el tratamiento con placebo/atención habitual (odds ratio: 0,93; IC del 95%: 0,413-2,113; $p=0,87$), y concluyen que, aunque los hallazgos actuales del metanálisis indican el papel potencial de la vitamina D en la mejoría de la gravedad de COVID-19, se necesitan datos más sólidos de ensayos controlados aleatorios para corroborar sus efectos sobre la mortalidad ⁽¹¹⁾.

Otra revisión sistemática con metanálisis, que analizó estudios hasta el 8 de junio de 2021 recopiló la evidencia clínica disponible sobre el efecto de la suplementación con vitamina D en los resultados clínicos, en el cual se identificó 13 estudios (10 observacionales, 3 ECA) que agruparon los datos recuperados de 2933 pacientes, el análisis agrupado de los datos no ajustados mostró que el uso de vitamina D en COVID-19 se asoció significativamente con una reducción del ingreso/mortalidad en la UCI (OR 0,41; IC del 95%: 0,20, 0,81, $p = 0,01$, $I^2 = 66\%$, modelo de efectos aleatorios). De manera similar, al agrupar las estimaciones de riesgo ajustadas, también se encontró que la vitamina D reduce el riesgo de resultados adversos (OR agrupado 0,27, IC del 95%: 0,08, 0,91, $p = 0,03$, $I^2 = 80\%$, modelo de efectos aleatorios). El análisis de subgrupos mostró que la suplementación con vitamina D se asoció con mejores resultados clínicos sólo en pacientes que recibieron vitamina D después del diagnóstico de COVID-19 y no en aquellos que habían recibido vitamina D antes del diagnóstico, y se plantea que la vitamina D podría estar asociada con mejores resultados clínicos, especialmente cuando se administra después del diagnóstico de COVID-19, pero se destacan los problemas relacionados con la dosis adecuada, la duración y el modo de administración de la vitamina D que aún siguen sin respuesta y necesitan más investigación ⁽¹²⁾.

Finalmente, un ensayo clínico aleatorio evaluó por medio de una prueba piloto el efecto del tratamiento con calcifediol sobre la tasa de ingreso y mortalidad en UCI en pacientes españoles hospitalizados por COVID-19, realizado en un hospital universitario (Hospital Reina Sofía, Córdoba España). Se incluyeron 76 pacientes con síntomas de infección respiratoria aguda, confirmado por un patrón radiográfico de neumonía viral y por una PCR positiva del SARS-CoV-2.

Todos los pacientes hospitalizados recibieron la mejor terapia estándar disponible (según protocolo hospitalario), combinación de hidroxiclороquina (400 mg cada 12 h el primer día, y 200 mg cada 12 h durante los siguientes 5 días), azitromicina (500 mg por vía oral durante 5 días). A los pacientes elegibles se les asignó en una proporción de 2 con calcifediol:1 sin calcifediol a través de la aleatorización electrónica el día del ingreso para tomar calcifediol oral (0,532 mg), o no. Los pacientes en el grupo de tratamiento con calcifediol continuaron con calcifediol oral (0,266 mg) los días 3 y 7, y luego semanalmente hasta el alta o el ingreso en la UCI. De los 50 pacientes tratados con calcifediol, uno requirió ingreso en la UCI (2%), mientras que, de 26 pacientes no tratados, 13 requirieron ingreso (50 %) p valor X2 Prueba de Fischer $p < 0,001$. Odds Ratio de estimación de riesgo univariado para la UCI en pacientes con tratamiento con calcifediol versus sin tratamiento con calcifediol: 0,02 (IC del 95 %: 0,002-0,17). Odds Ratio de estimación de riesgo multivalente para la UCI en pacientes con tratamiento con calcifediol vs UCI sin tratamiento con calcifediol (ajuste por hipertensión y DM2): 0,03 (IC del 95 %: 0,003-0,25). De los pacientes tratados con calcifediol, ninguno murió, y egresaron sin complicaciones. Los 13 pacientes no tratados con calcifediol, que no ingresaron en

la UCI, fueron dados de alta. De los 13 pacientes ingresados en la UCI, dos fallecieron y los 11 restantes fueron dados de alta. Así se concluye en esta prueba piloto que la administración de una dosis alta de Calcifediol o 25-hidroxivitamina D redujo significativamente la necesidad de tratamiento en la UCI de pacientes que requieren hospitalización debido a COVID-19 comprobado. El calcifediol parece ser capaz de reducir la gravedad de la enfermedad, pero se esperan ensayos más grandes con grupos debidamente emparejados para mostrar una respuesta definitiva ⁽¹³⁾.

En Latinoamérica, se adelantan esfuerzos relacionados con esta temática, incluyendo desde estudios descriptivos hasta reportes analíticos multicéntricos.

En Brasil se llevó a cabo un análisis retrospectivo de 14.692 individuos sometidos a pruebas de RT-PCR para el diagnóstico de COVID-19, de marzo a julio del 2020, en donde se comparó los niveles de 25(OH)D entre individuos infectados por SARS-CoV-2, con confirmación diagnóstica por RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa), e individuos negativos para SARS-CoV-2, utilizando la base de datos del Fleury Group, organización médica que brinda servicios de salud complementarios en este país. Se describe que no hubo diferencia significativa para la media de 25(OH)D entre hombres y mujeres, ni entre adultos y ancianos (mayores de 60 años), (pruebas T múltiples con corrección de Bonferroni). Adicionalmente en el grupo en que se detectó el virus la media de 25(OH)D fue de $28,8 \pm 21,4$ ng/mL, con una mediana de 26,0 ng/mL. El grupo no detectado tuvo una media de 25(OH)D de $29,6 \pm 18,1$ ng/mL, con una mediana de 27,0 ng/mL, sin diferencias estadísticamente significativas ⁽¹⁴⁾.

Otro estudio de cohorte prospectivo multicéntrico realizado en 2 hospitales en Sao Paulo, Brasil, estimó la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D y su asociación con la duración de la estancia hospitalaria y el pronóstico en pacientes hospitalizados con COVID-19, en el cual finalmente no hubo diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria cuando se compararon 4 categorías de deficiencia de 25(OH)D ($P = 0,120$), pero sí se observó que los pacientes que presentaron 25(OH)D <10 ng/mL mostraron una tendencia ($p = 0,057$) a una estancia hospitalaria más larga en comparación con aquellos con 25(OH)D ≥ 10 ng/mL (9,0 días (IC del 95%: 6,4, 11,6 días) frente a 7,0 días (IC del 95%: 6,6, 7,4 días) ⁽¹⁵⁾.

Pereira y colaboradores desarrollaron una revisión sistemática que incluyó un metanálisis, el cual analizó la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la gravedad de COVID-19, el cual encontró que la deficiencia de vitamina D no se asoció con una mayor probabilidad de infección por COVID-19 (OR = 1,35; IC del

95% = 0,80–1,88), pero se identificó que los casos graves de COVID-19 presentaron un 64% (OR = 1,64; IC del 95% = 1,30–2,09) más deficiencia de vitamina D en comparación con los casos leves, valores insuficientes aumentó la hospitalización (OR = 1,81, IC del 95% = 1,41–2,21) y la mortalidad (OR = 1,82, IC del 95% = 1,06–2,58), finalmente planteando una asociación positiva entre la deficiencia de vitamina D y la gravedad de la enfermedad ⁽¹⁶⁾.

Un estudio de revisión narrativa realizado en Chile, concluye que en aquellos países latinoamericanos con baja disponibilidad de alimentos ricos en vitamina D, se debe procurar suministrar alimentos para combatir la inseguridad alimentaria y alta prevalencia de estados deficitarios relacionados con la incidencia del COVID-19, por tanto para países cuyas medidas sanitarias impidan a la población disponer de una alimentación que permitan obtener o mantener niveles suficientes (>30 ng/ml), se sugiere realizar una suplementación de entre 400 a 2.000 UI/día de vitamina D, lo cual aún es controversial y está sujeto a la realización de estudios clínicos aleatorizados para tomar este tipo de decisiones clínicas ⁽¹⁷⁾.

Finalmente en Colombia, una revisión sistemática exploratoria realizada por Niño-Parra y colaboradores con el objetivo de determinar el alcance de la literatura científica publicada hasta el 30 de septiembre de 2020, describe un posible vínculo entre la deficiencia de vitamina D y un mayor contagio del SARS-CoV-2 y como bajos niveles de vitamina D posiblemente representen un peor pronóstico de la COVID-19 y como la suplementación antes, durante y después de la COVID-19 se podría considerar como un importante enfoque terapéutico, que se debe poner a prueba en ensayos clínicos controlados asignados al azar, además se destaca la necesidad de que se incentive en la población colombiana, la adopción de hábitos que garanticen niveles óptimos de vitamina D ⁽¹⁸⁾.

Sánchez-Pardo y colaboradores adicionalmente mediante un análisis observacional, describen el comportamiento clínico de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en un centro de salud terciario en Bogotá (Colombia) entre marzo y agosto de 2020, con el objetivo de describir el comportamiento clínico de los pacientes tratados con suplementación con micronutrientes y macronutrientes (vitamina A 100000 UI/día, vitamina D 2000 UI/día, vitamina C 1000-2000 mg/día, sulfato de zinc y vitamina E 1000 UI/día) más suplementación nutricional con fórmula polimérica hipercalórico y de alto contenido proteico a una dosis de 25-30 Kcal/kg de peso ideal (intervención nutricional estandarizada), versus aquellos que no la recibieron, se analizaron los datos a partir de un total de 214 historias clínicas encontrando que el 33,6% de los pacientes fueron atendidos en UCI, el 28,5% requirió ventilación mecánica invasiva y la mortalidad global fue del 19,6%. El 44,8% de los pacientes recibieron la intervención nutricional estandarizada, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención,

excepto el tiempo de intervención, en el que la intervención nutricional estandarizada (días) se identificó como un factor protector $OR=0.550$ ($p < 0.05$; $IC=0.324-0.936$)⁽¹⁹⁾.

5. MARCO TEÓRICO

El nuevo coronavirus (COVID-19 o 2019-nCoV o SARS-CoV-2), que surgió repentinamente a finales de 2019, afecta no solo toda la raza humana y sino también al sistema de salud y a los equilibrios socioeconómicos globales. Este coronavirus se identificó como causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad de la provincia china de Hubei, el cual se propagó rápidamente, lo que resultó en una epidemia en toda China, seguida de una pandemia mundial declarada en febrero de 2020 por la Organización Mundial de la Salud ^(32, 33).

Hasta el 7 de febrero del año 2022 se reportaron 397.963.515 casos confirmados y alrededor de 5.753.381 millones muertes en el mundo, según el centro de recursos de coronavirus de Johns Hopkins ⁽³⁴⁾; para Colombia a la misma fecha se registraron 5,975,786 infectados, 135,992 muertes ⁽³⁵⁾, lo que sobrepasa numerosas epidemias y pandemias que han afectado a miles o millones de vidas, teniendo en cuenta que el mundo ha sido testigo de los desafíos que representan los nuevos patógenos como una amenaza global para las vidas humanas.

El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus hasta la fecha que se sabe infecta a los humanos. Esto ha sido favorecido por las frecuentes infecciones entre especies y a los eventos de contagio ocasionales ⁽³⁶⁾. Dos de estos coronavirus previamente identificados fueron responsables de grandes epidemias en las últimas dos décadas; Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) también originario de China en el año 2002-2003 y el Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) originario de Oriente Medio en el año 2012 ⁽³⁷⁾. Estos tres coronavirus se consideran de origen zoonótico y tienen la capacidad de causar enfermedades graves y mortales en humanos. Desafortunadamente, dada su gran diversidad genética y la frecuente recombinación de sus genomas, junto con el aumento de las actividades de interfaz humano-animal debido a las prácticas agrícolas modernas, es probable que los nuevos coronavirus continúen desarrollándose y causen propagaciones estacionales periódicas. (Tabla1) ⁽³⁸⁾.

Tabla 1. Comparación entre SARS-CoV-2, MERS-CoV y SARS-CoV.

	SARS-CoV-2	MERS-CoV	SARS-CoV
Año pandémico/epidémico	2019- Actualidad	2012	2002–2003
Subfamilia coronavirus	Beta- Coronavirus	Beta- Coronavirus	Beta- Coronavirus
Reservorio natural	Murciélago	Murciélago	Murciélago
Reservorio intermedio	Pangolin	Dromedario	Civetas de palma
Origen	Wuhan, China	Península Arábica	Guangdong, China
Propagación por países	> 180	27	26
Total de casos hasta la fecha	>300.000.000	2,494	8,096
Total de muertes hasta la fecha	>5.000.000	858	774
Tasa de letalidad*	1 – 15 al 25 %	34.4%	9.6%

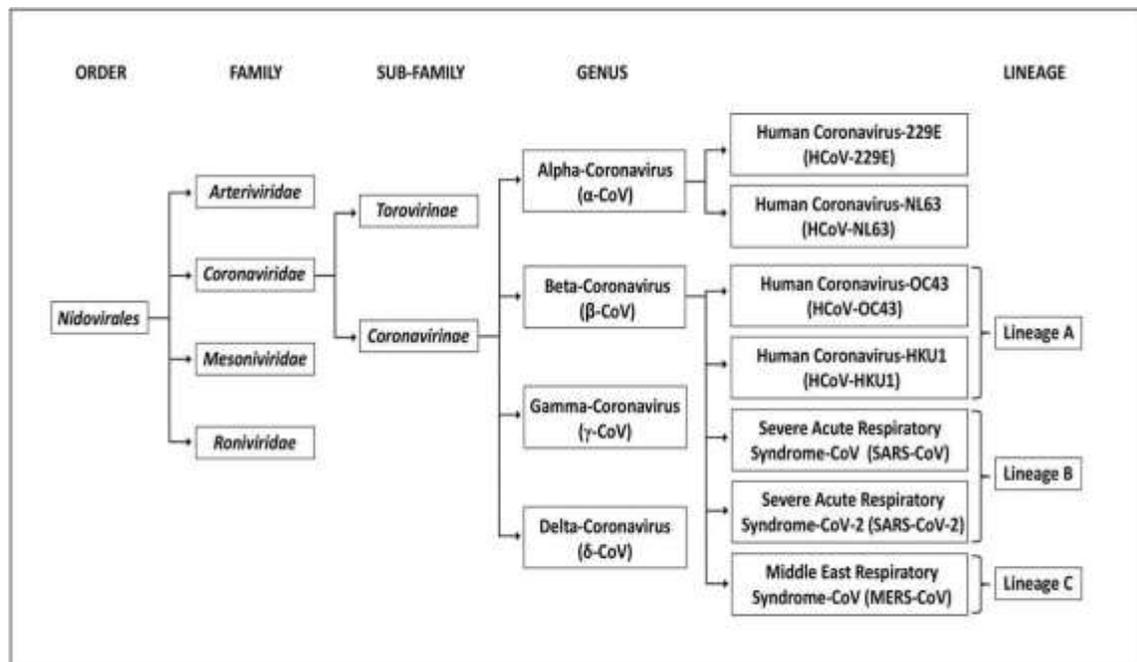
*La tasa de letalidad varía en diferentes países dependiendo de las diferentes estrategias de prueba, la definición de muertes relacionadas con COVID-19 y la edad de la población. Los números están sujetos a cambios con la pandemia de COVID-19 en curso ^(39,40,41).

Se ha encontrado que el SARS-CoV-2 es 96% idéntico a nivel de genoma a la cepa de coronavirus SARS BatCov RaTG13, por lo que es probable que los murciélagos sirvieran como reservorios, con muchas teorías que no apoyan el contagio directo de los murciélagos a los humanos, por lo que en estudios posteriores los pangolines fueron reportados como posibles huéspedes intermedios después de que se analizaron muestras de pangolines malyanes, una especie en peligro de extinción traficada ilegalmente al sur de China para su uso en la medicina antigua china y como fuente de alimento. Los estudios en pangolines mostraron nuevos genomas de coronavirus con un 85,5%-92,4% similares al SARS-CoV-2, siendo más notable la similitud de aminoácidos del 97,4% en el dominio de unión al receptor (RBD) de los genomas de coronavirus de los pangolines en comparación con el Bat CoV RaTG que solo tenía un 89,2% de similitud de aminoácidos en el RBD con el SARS-CoV-2. Hasta ahora, los murciélagos y los pangolines son los únicos dos mamíferos que se sabe que están infectados por coronavirus relacionados con el SARS-CoV-2. ⁽⁴²⁾

5.1 MORFOLOGÍA VIRAL

Los coronavirus son ARN positivos mono catenarios y envueltos con el genoma de ARN más grande conocido que varía de 26 a 32 kilo bases de longitud ⁽⁴³⁾. Los CoVs pertenecen a la familia de los Coronaviridae, y a la orden de los Nido virales ⁽⁴⁴⁾, llevan el nombre de sus picos en forma de corona presentes en sus superficies y se clasifican en cuatro géneros principales, a saber, alfa-coronavirus (α -CoV), beta-coronavirus (β -CoV), gamma-coronavirus (γ -CoV) y delta-coronavirus (δ -CoV). En las últimas dos décadas, tres nuevos CoV altamente contagiosos y patógenos surgieron y causaron brotes globales, a saber, SARS-CoV, MERS-CoV y el recién descubierto SARS-CoV-2, se encuentran notablemente bajo los mismos géneros de β -CoV (figura 1).

Figura 1. Morfología viral del nuevo coronavirus SARS-CoV-2.



Fuente: Tomado de: Muralidar, S., Ambi, S.V., Sekaran, S., & Krishnan, U.M. (2020). The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochemistry*, 179, 85–100. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.09.018>.

Los alfa y beta-coronavirus se originan en mamíferos, principalmente murciélagos, y se cree que causan enfermedades más graves y fatales en los seres humanos,

mientras que los virus gamma y delta se originan principalmente en aves y cerdos y se cree que causan enfermedades asintomáticas o leves en los seres humanos. Los coronavirus más comunes en la práctica clínica son 229E, OC43, NL63 y HKU1, que generalmente causan síntomas de resfriado común en individuos inmunocompetentes ^(45,46).

5.2 ESTRUCTURA E INTEGRACIÓN DEL VIRUS SARS-COV-2.

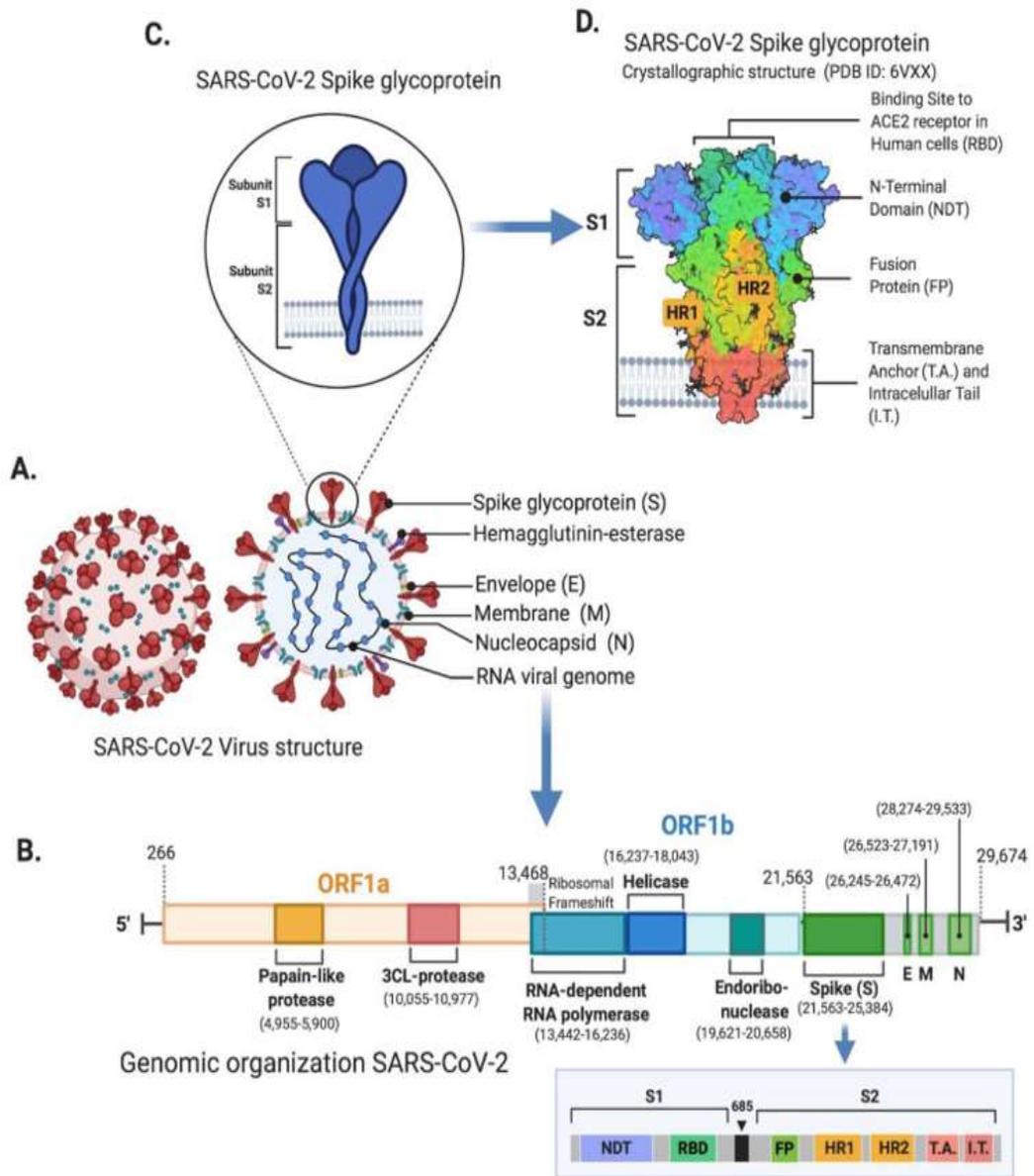
El SARS-CoV-2 es miembro de la familia Coronaviridae ⁽⁴⁷⁾, constituido por partículas de forma esférica o pleomórfica, con un diámetro de 60 nm a 140 nm y picos distintivos, que van desde 9 nm a 12 nm, dando a los viriones la apariencia de una corona solar con un genoma de ARN de cadena única grande ^(48,49).

La organización del genoma del SARS-CoV-2 es similar a la de otros coronavirus, que se compone principalmente de los marcos abiertos de lectura (ORF). Aproximadamente el 67% del genoma codifica por el ORF1a / b y codifica para 16 poli proteínas no estructurales (nsp1-16), mientras que el 33% restante codifica para proteínas accesorias y proteínas estructurales. ORF1a y ORF1b contienen un desplazamiento de marco que produce dos polipéptidos, pp1a y pp1ab. La proteasa similar a la papaína (PLpro) o la proteasa similar al quimo tripsina (3CLpro), procesan estos dos polipéptidos en 16 nsps. El SARS-CoV-2 codifica para al menos cuatro proteínas estructurales principales que incluyen la proteína espiga (S), la proteína de membrana (M), una proteína de la envoltura (E) y la proteína de la nucleocápside (N). Estas proteínas estructurales están codificadas por los genes S, M, E, N en los ORFs 10 y 11 en el tercio del genoma cerca del extremo 3' ⁽⁵⁰⁾.

Estas proteínas estructurales maduras son responsables del mantenimiento y la replicación viral. La proteína S media la unión viral al receptor de la membrana celular, la fusión de la membrana y, en última instancia, la entrada viral en la célula huésped. La proteína M, la proteína de membrana más abundante, junto con la proteína E son responsables de la estructura de la membrana del coronavirus. Otro componente de la beta-coronavirus es la proteína N, que es el componente proteico de la nucleocápside helicoidal que incluye el ARN del genoma ⁽⁵¹⁾.

La mayoría de las sondas y cebadores utilizados para detectar el SARS-CoV-2 se construyen contra los objetivos genéticos de ORF1ab y la región del gen N ⁽⁵²⁾, (figura 2).

Figura 2. Estructura e integración del virus SARS-CoV-2.



Fuente: Tomado de: Hobman T.C., Mittal A., Manjunath K., Ranjan R.K., Kaushik S., Kumar S., Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. PLoS Pathog. 2020; 16 doi: 10.1371/journal.ppat.1008762

5.3 PATOGÉNESIS

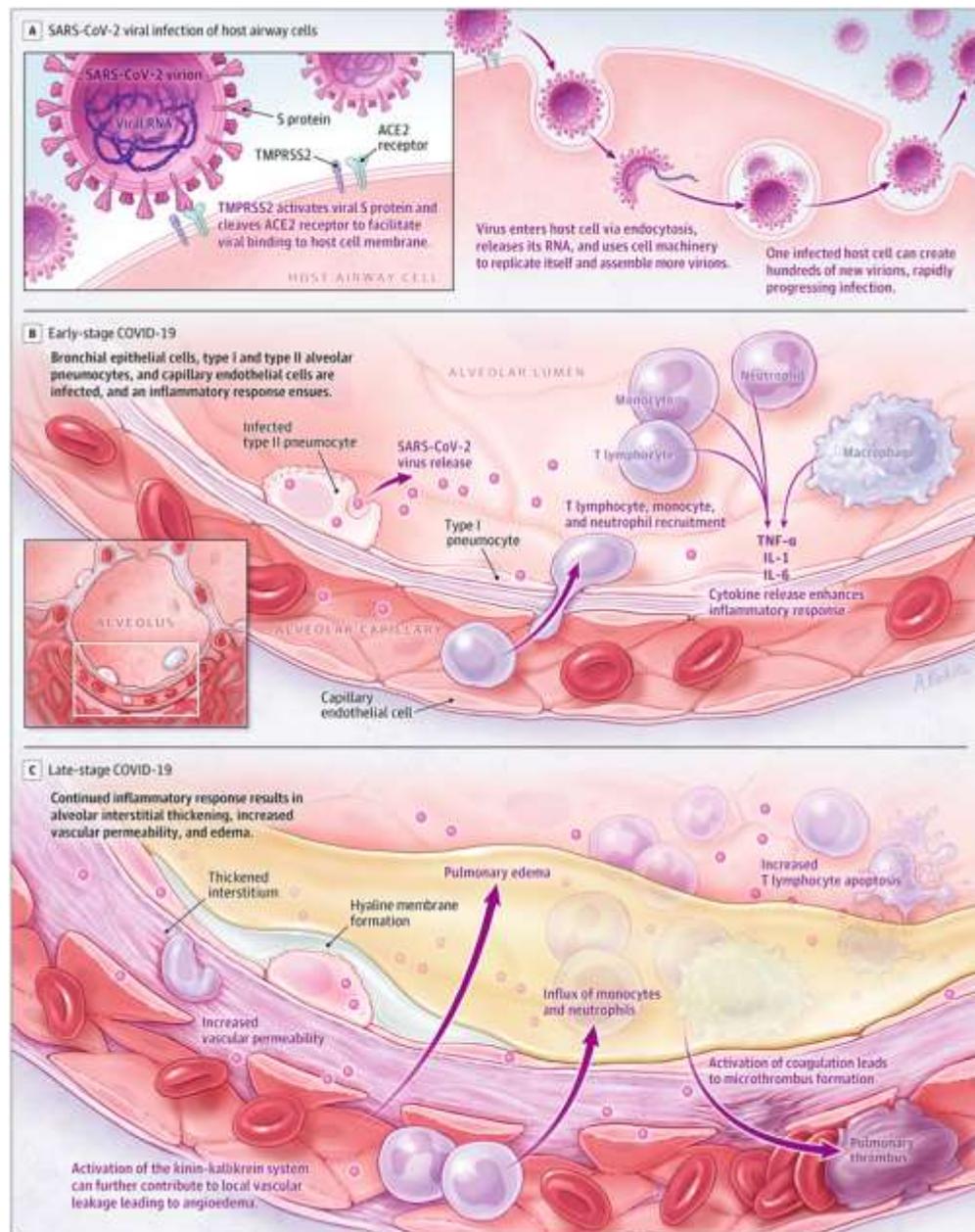
La patogénesis de esta infección viral aún no está claramente entendida, lo que se sabe se ha extraído de otros beta-coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) debido a sus similitudes con el SARS-CoV-2.

5.3.1 Lesión viral directa. El SARS-CoV-2 se une a las células epiteliales nasales, bronquiales y puede migrar por el tracto respiratorio hacia las vías conductoras hasta los neumocitos. Se ha demostrado que el SARS-CoV infecta las células ciliadas primarias en la vía aérea y, por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que lo mismo ocurre con el SARS-CoV-2. Alrededor del 80% de los pacientes infectados tendrán un curso leve limitado a las vías respiratorias superiores y conductoras ⁽⁵³⁾.

El virus puede progresar aún más y puede infectar las células alveolares de neumocitos tipo II, similar al SARS-CoV. Se ha demostrado que el SARS-CoV se libera en grandes cantidades de neumocitos infectados tipo II y causa apoptosis celular. Las células neumocitarias tipo II normalmente comprenden el 10-15% del total de células pulmonares. Producen surfactante, que es responsable del mantenimiento de la tensión superficial en las paredes alveolares. Estas células también son responsables de mantener el epitelio pulmonar después de una lesión a través de la regeneración epitelial ⁽⁵⁴⁾.

Por lo tanto, a medida que las partículas virales replicadas se liberan de la célula y pasan a infectar más neumocitos tipo II, la apoptosis resultante eventualmente causa daño alveolar difuso y deterioro del intercambio gaseoso, que se supone conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), postulándose un mecanismo similar para el SARS-CoV-2 (figura 3) ^(55, 56).

Figura 3. Inmunopatogenia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).



Fuente: Tomado de: Wiersinga, W.J., Rhodes, A., Cheng, A.C., Peacock, S.J. & Prescott, H.C. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>

5.3.2 Defensa del huésped contra el SARS-CoV-2. Luego de la unión del virus al epitelio, afecta a las células epiteliales nasales, bronquiales y los neumocitos, a través de la proteína espiga estructural viral (S) que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), presente en la célula huésped, promueve la captación viral al escindir ACE2 y activar la proteína SARS-CoV-2 S, que media la entrada del coronavirus en las células huésped ⁽⁵⁷⁾.

ACE2 y TMPRSS2 se expresan en células diana huésped, particularmente células epiteliales alveolares tipo II. Al igual que en otras enfermedades virales respiratorias, como la influenza, la linfopenia profunda puede ocurrir en individuos con COVID-19 cuando el SARS-CoV-2 infecta y lesiona a los linfocitos T.

Además, la respuesta inflamatoria viral, que consiste en la respuesta inmune innata y adaptativa (que comprende la inmunidad humoral y mediada por células), afecta la linfopoyesis y aumenta la apoptosis de los linfocitos. Aunque se ha planteado la hipótesis de que la regulación al alza de los receptores ACE2 de los medicamentos inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina aumenta la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, grandes cohortes observacionales no han encontrado una asociación entre estos medicamentos y el riesgo de infección o mortalidad hospitalaria debido a COVID-19 ⁽⁵⁸⁾. En etapas posteriores de la infección, cuando la replicación viral se acelera, la integridad de la barrera epitelial-endotelial se ve comprometida, además de las células epiteliales, el SARS-CoV-2 infecta las células endoteliales capilares pulmonares, acentuando la respuesta inflamatoria y desencadenando una afluencia de monocitos y neutrófilos.

Los estudios de autopsia han demostrado un engrosamiento difuso de la pared alveolar con células mononucleares y macrófagos infiltrados en los espacios aéreos, además de endotelitis. Los infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales y el edema se desarrollan y aparecen como opacidades de vidrio esmerilado en imágenes tomográficas computarizadas. Sigue el edema pulmonar que llena los espacios alveolares con formación de membrana hialina, compatible con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en fase temprana. El angioedema pulmonar dependiente de bradiquinina puede contribuir a la enfermedad. En conjunto, la interrupción de la barrera endotelial, la transmisión disfuncional de oxígeno alveolar-capilar y el deterioro de la capacidad de difusión de oxígeno son rasgos característicos de COVID-19. En COVID-19 grave, produce la activación fulminante de la coagulación y el consumo de factores de coagulación, un informe de Wuhan, China, indicó que el 71% de las 183 personas que murieron de COVID-19 cumplieron con los criterios de coagulación intravascular diseminada ⁽⁵⁹⁾.

Los tejidos pulmonares inflamados y las células endoteliales pulmonares pueden dar lugar a la formación de micro trombos y contribuir a la alta incidencia de complicaciones trombóticas, como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y complicaciones arteriales trombóticas (por ejemplo, isquemia de las extremidades, accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio) en pacientes en estado crítico. El desarrollo de sepsis viral, definida como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, puede contribuir aún más a la insuficiencia multiorgánica.

5.3.3 Respuesta inmune contra el SARS-CoV-2. Analizar la respuesta inmune contra el SARS-CoV-2 ha permitido a los investigadores encontrar y desarrollar vacunas y terapias para manejar el brote pandémico, que aún está evolucionando.

Dentro de las consideraciones principales, se observa que el 82,1% de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 tienen linfopenia, un estado de nivel reducido de linfocitos sanguíneos que sugiere la supresión de las respuestas inmunes celulares ⁽⁶⁰⁾.

Se realizó un estudio para explorar la epidemiología de la enfermedad, así como la investigación clínica de 99 pacientes afectados con SARS-CoV-2 ingresados en el Hospital Jinyintan de Wuhan ⁽⁶¹⁾, el cual reportó que los hombres adultos mayores asociados con comorbilidades crónicas debido a su respuesta inmune más débil son más susceptibles a la infección por COVID-19, también informó que la obesidad y las comorbilidades crónicas se asocian con una tasa de mortalidad elevada y sugirió que un número reducido de linfocitos puede ser un potente biomarcador para la detección de la infección grave por SARS-CoV-2 ⁽⁶²⁾.

Es así como en los últimos 2 años, los investigadores han tratado de determinar los mecanismos por los cuales el sistema inmunológico de un individuo puede ser útil o dañino en esta enfermedad. En el contexto de la vacunación, es evidente que la inmunidad adaptativa puede evitar de manera bastante efectiva la COVID-19 grave. Al mismo tiempo, parece que la autoinmunidad preexistente puede influir, a menudo de manera perjudicial, en el curso de COVID-19 en ciertos individuos. Cabe destacar que el trabajo realizado hasta la fecha ha demostrado que entre el 10% y el 15% de los pacientes con neumonía grave por COVID-19 exhiben auto anticuerpos contra los interferones de tipo I (IFN). Mientras tanto, en otros pacientes, el virus puede contribuir a un daño de novo en la tolerancia inmune, desencadenando auto anticuerpos patógenos en individuos susceptibles. En algunos informes, más del 50% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 de moderado a grave tienen auto anticuerpos circulantes; la medida en que estos auto

anticuerpos persisten después del alta hospitalaria es una cuestión que en su mayor parte no se ha abordado ⁽⁶³⁾.

Una característica histopatológica cardinal de la COVID-19 grave es la microangiopatía pulmonar con evidencia de trombos de fibrina, plaquetas activadas y trampas extracelulares de neutrófilos dentro de los vasos ⁽⁶⁴⁾.

También, se observan neutrófilos infiltrantes, monocitos y macrófagos en órganos adicionales más allá de los pulmones, incluidos el corazón, el sistema nervioso central y el hígado ⁽⁶⁵⁾; además de la activación e infiltración celular, la activación local y sistémica del complemento probablemente contribuye a la microangiopatía. En pacientes con COVID-19 grave, se ha detectado un depósito exagerado del complemento en varios tejidos, incluidos los pulmones, mientras tanto, la detección sistémica de la activación de la vía alternativa del complemento también se ha apreciado en la enfermedad grave ⁽⁶⁶⁾.

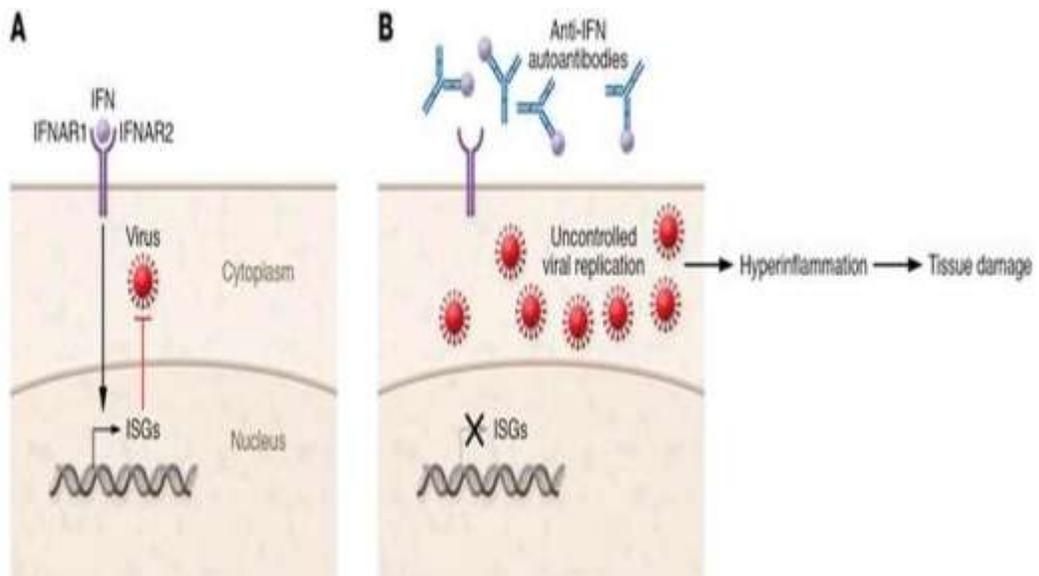
Un subconjunto de pacientes con COVID-19 desarrollan hiperinflación con altos niveles de citoquinas y quimiocinas en un patrón que es similar, pero aún distinto del síndrome de activación de macrófagos auto inflamatorios que complica varias enfermedades autoinmunes, como la artritis idiopática juvenil sistémica y el lupus eritematoso sistémico (LES) ⁽⁶⁷⁾

Es notable que los medicamentos inmunomoduladores, especialmente la dexametasona, parecen mejorar la supervivencia en COVID-19 grave. También se han realizado ensayos de terapias más dirigidas en COVID-19. Estos incluyen inhibidores de citoquinas (o sus receptores), como IL-6, IL-1 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. También se han estudiado moléculas pequeñas que bloquean la señalización mediada por citoquinas, por ejemplo, los inhibidores de la quinasa Janus (JAK). La eficacia de estas terapias dirigidas está menos probada que la de la dexametasona y es probable que dependa en gran medida del momento de la administración y la selección del paciente ⁽⁶⁸⁾.

5.3.4 Papel de la autoinmunidad preexistente. Las manifestaciones clínicas de COVID-19 son variables, desde la infección asintomática en muchos individuos hasta la neumonía crítica en aproximadamente el 2% al 3% de los pacientes. El factor de riesgo epidemiológico dominante para la COVID-19 potencialmente mortal es la edad, y el riesgo de muerte se duplica cada 5 años desde la infancia en adelante. El sexo masculino y las comorbilidades preexistentes contribuyen en menor medida (OR típicamente <1,5) ⁽⁶⁹⁾.

Ahora también se sabe que variantes genéticas (como los errores congénitos monogénicos) y las anomalías inmunológicas preexistentes pueden ser la base de la gravedad de la enfermedad en algunos individuos ⁽⁷⁰⁾. Los interferones (IFN) de tipo I, inducen la expresión de muchos genes estimulados por IFN (ISG) que son esenciales para la inmunidad antiviral (figura 4).

Figura 4. Auto anticuerpos antagonizantes tipo I de inmunidad IFN.



Fuente: Tomado de: Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*, (2021). 131(24), e154886. <https://doi.org/10.1172/JCI154886>.

Para al menos un subconjunto de pacientes, el SARS-CoV-2 induce sólo una respuesta limitada de interferones (IFN) de tipo I, lo que lleva a un control deficiente de la replicación del SARS-CoV-2 y la transición a COVID-19 grave.

En contraste, al mismo tiempo, otros estudios han reportado que algunos pacientes con COVID-19 grave exhiben respuestas de IFN tipo I robustas y sostenidas que en última instancia contribuyen al daño de los órganos. Si bien los IFN tipo I y los ISG son ciertamente útiles y protectores en las primeras etapas de la infección, se necesita trabajo adicional para comprender qué subgrupos específicos de pacientes con enfermedad grave tienen más probabilidades de ser ayudados o perjudicados por los IFN tipo I ⁽⁷¹⁾.

En cuanto a la genética y los auto anticuerpos que alteran la inmunidad IFN tipo I, en una cohorte internacional, alrededor del 3,5% de los pacientes con COVID-19 grave portaban errores congénitos raros de pérdida de función de la inmunidad IFN tipo I dependiente de TLR3 e IRF7 que previamente se ha demostrado que subyacen a la neumonía crítica por influenza; en la misma cohorte (pero en otros pacientes sin estos errores congénitos), se detectaron auto anticuerpos neutralizantes contra los IFN tipo I en al menos el 10% de los pacientes con neumonía crítica por COVID-19, pero no en pacientes con infección asintomática. Es importante destacar que estos auto anticuerpos pueden ser causales y no una consecuencia de COVID-19 crítico, ya que se pueden encontrar en al menos algunos pacientes antes de la infección. Los auto anticuerpos de los pacientes con COVID-19 grave se dirigieron principalmente al IFN- ω y al IFN- α , pero no al IFN- β , ifn- κ o ifn- ϵ ; por lo tanto, los pacientes con estos anticuerpos podrían beneficiarse potencialmente de la administración temprana de IFN- β .

Desde la década de 1980 se han identificado auto anticuerpos neutralizantes contra los IFN tipo I en pacientes tratados con IFN- α 2 e IFN- β , pacientes con LES, timoma y/o miastenia gravis y casi todos los pacientes con síndrome de poli endocrinopatía autoinmune tipo 1. Aunque estos auto anticuerpos suelen ser clínicamente silenciosos durante gran parte de la vida, la mayoría de los pacientes con APS-1 que se infectaron con SARS-CoV-2 desarrollaron COVID-19 grave, lo que sugiere además que los auto anticuerpos preexistentes contra los IFN tipo I predisponen a manifestaciones graves de COVID-19. Además, los mismos auto anticuerpos contra los IFN de tipo I subyacen a las reacciones adversas a la vacuna viral viva atenuada contra la fiebre amarilla en aproximadamente un tercio de los casos. En particular, múltiples centros han confirmado que los auto anticuerpos contra los IFN tipo I subyacen al menos al 10% de los casos de neumonía COVID-19 potencialmente mortal en la población general. Más recientemente, se encontraron auto anticuerpos neutralizando concentraciones más bajas y fisiológicas de IFN tipo I en al menos el 15% de los pacientes con neumonía crítica por COVID-19, incluido el 20% de los pacientes mayores de 80 años. Además, estos auto anticuerpos se encontraron en aproximadamente el 20% de las muertes por COVID-19 en todas las edades. El análisis de más de 34,000 individuos no infectados demostró que estos auto anticuerpos estaban presentes en el 0.18% de los individuos entre 18 y 69 años de edad, aumentando al 4% en individuos mayores de 70 años, un patrón que probablemente contribuye al riesgo asociado a la edad de COVID-19 potencialmente mortal ⁽⁷²⁾.

En paralelo a este trabajo reciente, un enfoque imparcial de todo el genoma encontró que alrededor del 1% de los pacientes masculinos menores de 60 años con neumonía crítica por COVID-19 tenían deficiencia de TLR7 recesiva ligada al cromosoma X. Las células dendríticas plasmocito des aisladas de estos pacientes produjeron cantidades insignificantes de IFN tipo I en respuesta al SARS-CoV-2.

Cuando se combina con los errores congénitos autosómicos de la inmunidad IFN tipo I dependiente de TLR3 que probablemente afectan a las células epiteliales pulmonares, los errores congénitos pueden ser la base de COVID-19 crítico en el 3% al 4% de los pacientes, especialmente en los menores de 60 años (mientras que los auto anticuerpos están más comúnmente involucrados en pacientes mayores de 60 años). En conjunto, los errores congénitos (5%) y los auto anticuerpos asociados con la señalización de IFN tipo I (15%) podrían representar alrededor del 20% de los casos de neumonía crítica por COVID-19 ⁽⁷³⁾.

Parece probable que haya un modelo de dos pasos en el que algunos pacientes demuestren una inmunidad inadecuada al IFN tipo I durante la infección temprana (ya sea mediada por errores congénitos, auto anticuerpos u otros factores desconocidos). Esto contribuye a la replicación y propagación viral sin restricciones, lo que resulta en hiperinflamación pulmonar y sistémica, por lo tanto, es probable que el momento de las terapias que mejoran la señalización de IFN tipo I sea crucial, y deben administrarse en los primeros días de la infección por SARS-CoV-2.

Algunas características clínicas de COVID-19 de moderada a grave recuerdan a las observadas en enfermedades autoinmunes como el síndrome anti fosfolípido, la artritis inflamatoria, el LES y el síndrome anti-MDA5. Además, hay numerosos informes de casos de pacientes que desarrollan enfermedades autoinmunes clasificables, como artritis reumatoide, artritis psoriásica y diabetes tipo 1, concomitantemente con o inmediatamente después de la infección por SARS-CoV-2. Estas diversas observaciones han llevado a los investigadores a cuestionar si la autoinmunidad de novo puede contribuir al menos a un subconjunto de pacientes que experimentan un curso más grave con COVID-19.

Otros ejemplos de autoinmunidad asociada al virus, han postulado que virus como el citomegalovirus, el parvovirus B19 y el virus de Epstein-Barr (VEB) son desencadenantes ambientales de la autoinmunidad en individuos genéticamente predispuestos. Como ejemplo, la evidencia serológica de la reactivación del VEB rastrea no solo la transición al LES, sino también el aumento de la actividad de la enfermedad en individuos con LES establecido; de hecho, los anticuerpos contra el antígeno nuclear-1 del VEB reaccionan de forma cruzada con los antígenos asociados al LES Sm y Ro y los niveles de anticuerpos contra el VEB se correlacionan con los auto anticuerpos asociados al LES. Los virus que desencadenan la autoinmunidad exhiben varios rasgos característicos incluida una tendencia a causar infección ubicua y / o persistente, así como la capacidad de inclinar la respuesta inmune del huésped hacia la pérdida de tolerancia a través de la producción de linfocitos autor reactivos. Mecánicamente, los virus pueden contribuir a las respuestas inmunes propensas a la autoinmunidad de varias maneras. Los ejemplos incluyen el mimetismo molecular y funcional, la actividad de

los superantígenos y la estimulación de la señalización inflamatoria, incluida la producción de IFN tipo I ⁽⁷⁴⁾.

Posibles mecanismos de autoinmunidad de novo en COVID-19, está relacionado con las respuestas de las células B efectoras, que se pueden activar a través del centro germinal o las vías extra foliculares. A diferencia de las reacciones del centro germinal, la maduración extra folicular carece de ciertos puntos de control para prevenir el autor reactividad y como tal, es más propensa a generar auto anticuerpos ⁽⁷⁵⁾.

Se desconocen los mecanismos que contribuyen a la activación de la vía extra folicular en la COVID-19 grave; sin embargo, TLR7 impulsa la diferenciación de células DN2 (102), y TLR7 reconoce genomas virales de ARN mono catenario, como el del SARS-CoV-2, además, los pacientes con COVID-19 grave exhiben niveles plasmáticos elevados de IL-6, que se correlacionan con la expansión de las células DN2 ⁽⁷⁶⁾.

En particular, los pacientes con altas respuestas extra foliculares exhiben altos títulos de anticuerpos neutralizantes contra el dominio de unión al receptor de la proteína espiga del SARS-CoV-2, lo que sugiere que la falta de anticuerpos protectores no es el principal impulsor de la gravedad de la enfermedad en estos pacientes. Juntos, estos estudios indican que las células B extra foliculares autoinmunes dominan la respuesta de las células B en muchos pacientes con COVID-19 grave, lo que probablemente contribuye a la pérdida de tolerancia y la inmunidad humoral desregulada en pacientes con enfermedad grave.

5.4 MODO DE TRANSMISIÓN

5.4.1 Vía de transmisión de persona a persona. Se trata de una infección altamente contagiosa y rápidamente transmisible, se ha documentado en varias personas una prueba de COVID-19 positiva con sólo 15 - 50 segundos de exposición en lugares públicos como mercados de verduras y hospitales. Estos pacientes no tenían antecedentes de exposición a las áreas del brote ni contacto con pacientes sintomáticos. Tales incidentes de personas que contrajeron la infección por SARS-CoV-2 en pocos segundos revelaron la grave preocupación por la alta tasa de infectividad y transmisibilidad a diferencia de sus predecesores SARS-CoV y MERS-CoV ⁽⁷⁷⁾

La transmisión respiratoria directa de persona a persona es el principal medio de transmisión, se cree que ocurre principalmente a través del contacto a corta distancia (estar a menos de 6 pies o dos metros durante al menos 15 minutos) a través de partículas respiratorias, liberando virus en las secreciones respiratorias cuando una persona con infección tose, estornuda o habla puede infectar a otra persona si se inhala o hace contacto directo con las membranas mucosas. La infección también puede ocurrir si las manos de una persona están contaminadas por estas secreciones o al tocar superficies contaminadas y luego se tocan los ojos, la nariz o la boca ⁽⁵⁶⁾. El SARS-CoV-2 también puede transmitirse distancias más largas a través de la ruta aérea (a través de la inhalación de partículas que permanecen en el aire a lo largo del tiempo y la distancia), pero la medida en que este modo de transmisión ha contribuido a la pandemia es incierta. Los informes dispersos de brotes de SARS-CoV-2 (por ejemplo, en un restaurante, en un autobús) han puesto de relieve el potencial de transmisión aérea a mayor distancia en espacios cerrados y mal ventilados.

Actualmente se cree que la COVID-19 en embarazadas está asociada con un bajo riesgo de transmisión vertical. En la mayoría de las series reportadas, la infección de las madres con SARS-CoV-2 ocurrió en el tercer trimestre del embarazo, sin muertes maternas y un curso clínico favorable en los neonatos ⁽⁷⁸⁾.

Finalmente, dado que el SARS-CoV y el MERS-CoV utilizaron huéspedes intermedios como civetas y camellos respectivamente, se supone que el SARS-CoV-2 tiene un posible huésped intermedio para la transmisión, y teniendo en cuenta que el RaTG13 pangolín-CoV extraído de pangolines malayos muertos tenía una identidad de nucleótido del 91,02% con SARS-CoV-2, plantea que los pangolines demuestran suficientemente que existe una alta probabilidad de existencia de un huésped intermedio ⁽⁷⁷⁾.

Cabe mencionar que tanto los murciélagos como los pangolines se vendieron vivos o muertos legal o ilegalmente en los mercados húmedos de Wuhan, lo que podría ser la razón principal de la aparición de la pandemia de COVID-19. Estos mercados húmedos, venden carnes de animales vivos y muertos, lo que proporciona un ambiente propicio para la transmisión bacteriana y viral de diversos fluidos corporales como sangre, orina y heces de los animales sacrificados. Además, las malas prácticas de higiene seguidas por estos mercados húmedos pueden ser un contribuyente clave a la pandemia ⁽⁴³⁾.

5.5 PRESENTACIÓN CLÍNICA

El período medio de incubación (tiempo desde la exposición hasta el inicio de los síntomas) para COVID-19 es de aproximadamente 5 días (RI: 2-7 días). Aproximadamente el 97,5% de las personas que desarrollan síntomas lo harán dentro de los 11,5 días posteriores a la infección. La mediana desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario es de 7 días (RI:3-9 días). La mediana de edad de los pacientes hospitalizados varía entre los 47 y los 73 años, y la mayoría de las cohortes tienen una preponderancia masculina de aproximadamente el 60%. Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, entre el 74% y el 86% tienen al menos 50 años ^(79, 80).

Las infecciones por SARS-CoV-2 van desde ser asintomáticas hasta severamente sintomáticas. Los síntomas más comunes son fiebre, cefalea, tos, mialgia, producción de esputo, diarrea, disnea y neumonía. Se encontraron complicaciones adicionales como SDRA, lesión cardíaca aguda y varias infecciones secundarias en los individuos con etapa avanzada de infección en unidades de cuidados intensivos hospitalarios. Algunos pacientes a pesar de ser asintomáticos o con síntomas mínimos han reducido las lecturas de oximetría de pulso. Esta condición se ha denominado hipoxia "silenciosa" o "apática".

En un estudio de 44 672 pacientes con COVID-19 en China, el 81% de los pacientes tenía manifestaciones leves, el 14% tenía manifestaciones graves y el 5% tenía manifestaciones críticas (definidas por insuficiencia respiratoria, shock séptico y / o disfunción orgánica múltiple) ⁽⁸¹⁾.

Un estudio de 20 133 personas hospitalizadas con COVID-19 en el Reino Unido informó que el 17,1% ingresó en unidades de alta dependencia o cuidados intensivos (UCI) ⁽⁸²⁾.

Aunque solo aproximadamente el 25% de los pacientes infectados tienen comorbilidades, del 60% al 90% de los pacientes infectados hospitalizados tienen comorbilidades, siendo las más comunes en los pacientes hospitalizados la hipertensión arterial (presente en el 48%-57% de los pacientes), diabetes mellitus (17%-34%), enfermedad cardiovascular (21%-28%), enfermedad pulmonar crónica (4%-10%), enfermedad renal crónica (3%-13%), neoplasia maligna (6%-8%) y enfermedad hepática crónica (<5%) ⁽⁸³⁾.

Los síntomas más comunes en pacientes hospitalizados son fiebre (hasta el 90% de los pacientes), tos seca (60%-86%), dificultad para respirar (53%-80%), fatiga (38%) y mialgia (15%-44%), y síntomas gastrointestinales (15%-39%) como diarrea (4,8%) y náuseas y vómitos (3,9%) ^(68,84).

Los pacientes también pueden presentar síntomas no clásicos, como síntomas gastrointestinales aislados o disfunciones olfativas y/o gustativas en el 64% al 80% de los pacientes. La anosmia o la ageusia puede ser el único síntoma de presentación en aproximadamente el 3% de los pacientes ⁽⁸⁵⁾.

Las complicaciones de COVID-19 incluyen deterioro de la función cardíaca, cerebral, pulmonar, hepática, renal y de la coagulación; en lo relacionado con la función cardíaca puede provocar miocarditis, miocardiopatía, arritmias ventriculares e inestabilidad hemodinámica ⁽⁸⁶⁾.

Enfermedad cerebrovascular aguda y la encefalitis se observan con enfermedad grave (hasta en el 8% de los pacientes) ⁽⁸⁷⁾.

Los eventos tromboembólicos venosos y arteriales ocurren en un 10% a 25% en pacientes hospitalizados con COVID-19. En la UCI, pueden ocurrir eventos tromboembólicos venosos y arteriales en hasta el 31% al 59% de los pacientes con COVID-19 ⁽⁸⁸⁾. Aproximadamente del 17% al 35% de los pacientes son tratados en una UCI, más comúnmente debido a insuficiencia respiratoria hipoxémica y de estos entre el 29% y el 91% requieren ventilación mecánica invasiva. Además, los pacientes hospitalizados pueden desarrollar lesión renal aguda (9%), disfunción hepática (19%), disfunción hemorrágica y coagulación (10%-25%) y shock séptico (6%) ⁽⁸⁹⁾.

Expertos de la comisión nacional de salud de China desarrollaron un protocolo de tratamiento estándar para COVID-19, sobre la base de su clasificación derivada de la experiencia del índice de oxigenación, el SDRA relacionado con COVID-19 se dividió en tres categorías, a saber, (PaO_2/FiO_2) en $PEEP \geq 5$ cm H₂O: PaO leve ($200 \text{ mm Hg} \leq PaO_2/FiO_2 < 300 \text{ mm Hg}$), Leve-moderado ($150 \text{ mm Hg} \leq PaO_2/FiO_2 < 200 \text{ mm Hg}$) y moderada-grave ($PaO_2/FiO_2 < 150 \text{ mm Hg}$). Esta "hipoxia silenciosa" puede considerarse como una indicación clínica para determinar el estado de los pacientes que tienen un mayor riesgo de descompensación súbita que conduce a la muerte. Los servicios médicos de emergencia (EMS) y los informes hospitalarios han sugerido que los brotes de COVID-19 se asocian con hipoxemia silenciosa en ausencia de disnea con baja saturación de oxígeno (SpO_2) ⁽⁹⁰⁾.

La alta incidencia de hipoxemia silenciosa debe abordarse con la detección oportuna y estrategias efectivas de manejo clínico. Se espera una mayor comprensión y datos más confiables para evaluar el papel y el impacto de la "hipoxia silenciosa" en la identificación temprana y el tratamiento preciso de los pacientes con SDRA relacionados con COVID-19 ⁽⁹⁰⁾.

Aproximadamente del 2% al 5% de las personas con COVID-19 confirmada por laboratorio son menores de 18 años, con una edad media de 11 años. Los niños con COVID-19 tienen síntomas más leves que se limitan predominantemente al tracto respiratorio superior y rara vez requieren hospitalización. No está claro por qué los niños son menos susceptibles al COVID-19. Las posibles explicaciones incluyen que los niños tienen respuestas inmunes menos robustas (es decir, sin tormenta de citoquinas), inmunidad parcial contra otras exposiciones virales y tasas más bajas de exposición al SARS-CoV-2. Aunque la mayoría de los casos pediátricos son leves, un pequeño porcentaje (<7%) de los niños ingresados en el hospital por COVID-19 desarrollan una enfermedad grave que requiere ventilación mecánica ⁽⁹²⁾.

Recientemente se ha descrito un raro síndrome inflamatorio multisistémico similar a la enfermedad de Kawasaki en niños de Europa y América del Norte con infección por SARS-CoV-2. Este síndrome inflamatorio multisistémico en niños es poco frecuente (2 de cada 100 000 personas de <21 años) ⁽⁹³⁾.

5.6 EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de COVID-19 generalmente se realiza mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa a través de un hisopado nasal, sin embargo, debido a las tasas de falsos negativos de las pruebas PCR de SARS-CoV-2 de hisopados nasales, los hallazgos clínicos, de laboratorio y de imágenes también se pueden usar para hacer un diagnóstico presuntivo.

5.7 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

5.7.1 Reacción en cadena de la polimerasa y serología. La detección de ARN del SARS-CoV-2 basado en la reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa a partir de muestras respiratorias (por ejemplo, nasofaringe) es el estándar para el diagnóstico. Sin embargo, la sensibilidad de las pruebas varía con el momento de las pruebas en relación con la exposición. Un estudio de modelado estimó la sensibilidad en un 33% a los 4 días después de la exposición, un 62% el

día del inicio de los síntomas y un 80% a los 3 días después del inicio de los síntomas ⁽⁹⁴⁾.

Los factores que contribuyen a los resultados falsos negativos de las pruebas incluyen la idoneidad de la técnica de recolección de muestras, el tiempo desde la exposición y la fuente de la muestra. Las muestras de las vías respiratorias inferiores, como el líquido de lavado bronco alveolar, son más sensibles que las muestras de las vías respiratorias superiores. Entre las 1070 muestras recolectadas de 205 pacientes con COVID-19 en China, las muestras de líquido de lavado bronco alveolar tuvieron las tasas positivas más altas de resultados de pruebas PCR de SARS-CoV-2 (93%), seguidas por esputo (72%), hisopados nasales (63%) e hisopados faríngeos (32%) ⁽⁹⁵⁾.

El SARS-CoV-2 también se puede detectar en las heces, pero no en la orina. La saliva puede ser una fuente de muestra alternativa que requiere menos equipo de protección personal y menos hisopos, pero es necesaria una validación adicional ⁽⁹⁶⁾.

Varias pruebas serológicas también pueden ayudar en el diagnóstico y la medición de las respuestas a las nuevas vacunas. Sin embargo, la presencia de anticuerpos puede no conferir inmunidad porque no todos los anticuerpos producidos en respuesta a la infección son neutralizantes. Se desconoce si se producen segundas infecciones por SARS-CoV-2 y con qué frecuencia. Se desconoce si la presencia de anticuerpos cambia la susceptibilidad a una infección posterior o cuánto tiempo dura la protección de anticuerpos. Los anticuerpos IgM son detectables dentro de los 5 días posteriores a la infección, con niveles más altos de IgM durante las semanas 2 a 3 de la enfermedad, mientras que una respuesta IgG se observa por primera vez aproximadamente 14 días después del inicio de los síntomas ⁽⁹⁷⁾. Los títulos de anticuerpos más altos ocurren con una enfermedad más grave. Los ensayos serológicos disponibles incluyen ensayos en el punto de atención e inmunoensayos enzimáticos de alto rendimiento. Sin embargo, el rendimiento, la precisión y la validez de las pruebas son variables ⁽⁹⁸⁾.

5.7.2 Hallazgos de laboratorio. Una revisión sistemática de 19 estudios de 2874 pacientes que eran en su mayoría de China (edad media, 52 años), de los cuales el 88% fueron hospitalizados, informó el rango típico de anomalías de laboratorio observadas en COVID-19, incluida la proteína C reactiva sérica elevada (aumentada en >60% de los pacientes), lactato deshidrogenasa (aumentada en aproximadamente 50% -60%), alanina aminotransferasa (elevada en aproximadamente 25%). y aspartato aminotransferasa (aproximadamente 33%). El 75% de los pacientes tenían albúmina baja. La anomalía hematológica más

frecuente es la linfopenia (recuento absoluto de linfocitos $<1,0 \times 10^9/L$), que está presente en hasta el 83% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 ⁽⁹⁹⁾.

Junto con la coagulo Patía, la prolongación modesta de los tiempos de protrombina (prolongada en $>5\%$ de los pacientes), la trombocitopenia leve (presente en aproximadamente el 30% de los pacientes) y los valores elevados del dímero D (presente en el 43%-60% de los pacientes) son comunes ⁽¹⁰⁰⁾.

Sin embargo, la mayoría de estas características de laboratorio son inespecíficas pero comunes en la neumonía. Peores anomalías de laboratorio se han asociado con una infección más grave, el dímero D y en menor medida, linfopenia parecen tener las mayores asociaciones pronosticas ⁽¹⁰¹⁾.

5.7.3 Imágenes. La radiografía de tórax puede ser normal en la enfermedad temprana o leve. En un estudio retrospectivo de 64 pacientes en Hong Kong con COVID-19 documentado, el 20 por ciento no tuvo ninguna anomalía en la radiografía de tórax en ningún momento durante la enfermedad ⁽¹⁰²⁾.

Los hallazgos anormales comunes de la radiografía fueron consolidación y opacidades de vidrio esmerilado, con distribuciones bilaterales, periféricas y de zona pulmonar inferior; la afectación pulmonar aumentó en el transcurso de la enfermedad, con un pico de gravedad a los 10 a 12 días después del inicio de los síntomas.

También se ha descrito neumotórax espontáneo, aunque es relativamente poco frecuente. En una revisión retrospectiva de más de 70.000 pacientes con COVID-19 evaluados en urgencias de toda España, se identificó neumotórax espontáneo en 40 pacientes (0,56 %) ⁽¹⁰³⁾.

Las anomalías características de la imagen topográfica computarizada de tórax para COVID-19 son opacidades difusas y periféricas de vidrio esmerilado, con márgenes mal definidos, bronca grama aéreo, engrosamiento interlobulillar o septal liso o irregular y engrosamiento de la pleura adyacente ⁽¹⁰⁴⁾.

Al principio de la enfermedad, los hallazgos de imágenes tomográficas en el tórax en aproximadamente el 15% de los individuos y los hallazgos de la radiografía de tórax en aproximadamente el 40% de los individuos pueden ser normales. La rápida evolución de las anomalías puede ocurrir en las primeras 2 semanas después del

inicio de los síntomas, después de lo cual desaparecen gradualmente ⁽¹⁰⁵⁾. Las alteraciones tomográficas de tórax son inespecíficas y se superponen con otras infecciones, por lo que el valor diagnóstico de estas imágenes para COVID-19 es limitado. Algunos pacientes ingresados en el hospital con pruebas de reacción en cadena de la polimerasa confirmadas por infección por SARS-CoV-2 tienen hallazgos normales de imágenes tomográficas computarizadas, mientras que los hallazgos anormales de imágenes tomográficas computarizadas en el tórax compatible con COVID-19 ocurren días antes de la detección del ARN del SARS-CoV-2 en otros pacientes.

Se ha descrito la ecografía pulmonar en el punto de atención para la evaluación de la afectación pulmonar en pacientes con sospecha de COVID-19 cuando no hay otros recursos de imágenes disponibles. Los hallazgos en la ecografía pulmonar documentados han incluido engrosamiento e interrupción de la línea pleural; Líneas B visibles debajo de la pleura que parecen discretas, multifocales o confluentes; consolidaciones irregulares, reticulares y nodulares; y signos de bronca grama aéreo en las consolidaciones. Aunque el ultrasonido parece ser relativamente sensible para el diagnóstico de COVID-19, algunos estudios han informado una baja especificidad. En una revisión sistemática de cinco estudios, la sensibilidad y la especificidad agrupadas fueron del 86% y el 55%, respectivamente ⁽¹⁰⁶⁾.

5.8 TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes con COVID-19 tienen enfermedad leve o moderada, sin embargo, hasta el 5-10% se presentan con un curso de enfermedad grave e incluso potencialmente mortal. Las tasas de mortalidad son de aproximadamente el 2%. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de un tratamiento antiviral eficaz y específico. Actualmente, las medidas de atención de apoyo, como la oxigenación por ventilación y el manejo de líquidos, siguen siendo el estándar de atención. Los antivirales pueden demostrarse como seguros y efectivos solo en el contexto de ensayos clínicos aleatorios. Aún se están adelantando análisis sobre el uso de medicamentos como cloro quina, hidroxiquina, favipiravir, anticuerpos monoclonales, ARN anti sentido, corticoides, plasma convaleciente y vacunas. El gran número de intervenciones terapéuticas tiene como objetivo definir el régimen más eficaz ⁽¹⁰⁷⁾.

5.8.1 Cuidados de apoyo y soporte respiratorio. Actualmente, se deben seguir las mejores prácticas para el tratamiento de apoyo de la insuficiencia respiratoria hipóxica aguda y el SDRA. Muchos países y sociedades profesionales han establecido iniciativas de directrices basadas en la evidencia, incluidas directrices que son actualizadas periódicamente por los Institutos Nacionales de Salud ⁽¹⁰⁸⁾.

Más del 75% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 requieren oxigenoterapia suplementaria, para los pacientes que no responden a la oxigenoterapia convencional que se puede administrar oxígeno por cánula nasal de alto flujo. Los pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva, se recomienda ventilación protectora pulmonar con volúmenes corrientes bajos (4-8 ml/kg, peso corporal previsto) y presión de meseta inferior a 30 mg Hg, además, el posicionamiento prono, una estrategia de presión espiratoria final positiva más alta y el bloqueo neuromuscular a corto plazo con cisatracurio u otros relajantes musculares pueden facilitar la oxigenación. Las cortes de pacientes con SDRA han mostrado una heterogeneidad similar en la distensibilidad pulmonar, e incluso los pacientes con mayor cumplimiento han mostrado beneficios de las estrategias de menor volumen corriente. El umbral para la intubación en la insuficiencia respiratoria relacionada con COVID-19 es controvertido, porque muchos pacientes tienen un trabajo normal de respiración, pero hipoxemia grave, la intubación "más temprana" da tiempo para un proceso de intubación más controlado, lo cual es importante dados los desafíos logísticos de trasladar a los pacientes a una sala de aislamiento respiratorio y ponerse equipo de protección personal antes de la intubación. Sin embargo, la hipoxemia en ausencia de dificultad respiratoria es bien tolerada, y los pacientes pueden hacerlo bien sin ventilación mecánica.

Los umbrales de intubación más tempranos pueden resultar en el tratamiento innecesario de algunos pacientes con ventilación mecánica y exponerlos a complicaciones adicionales. Actualmente, no existe evidencia suficiente para hacer recomendaciones con respecto a la intubación más temprana frente a la posterior (109). En estudios observacionales, aproximadamente el 8% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 experimentan una coinfección bacteriana o fúngica, pero hasta el 72% son tratados con antibióticos de amplio espectro. A la espera de nuevos resultados de estudio, es prudente reservar los fármacos antibacterianos en pacientes con COVID-19 para aquellos que presenten hallazgos radiológicos y/o marcadores inflamatorios compatibles con coinfección o que estén inmunocomprometidos y/o gravemente enfermos ⁽¹¹⁰⁾.

5.8.2 Terapia específica para covid-19. El enfoque óptimo para el tratamiento de COVID-19 está evolucionando, y los datos de los ensayos clínicos sugieren un beneficio en la mortalidad con dexametasona, así como con tocilizumab o baricitinib adyuvante y un posible beneficio clínico con remdesivir. Sobre la base de la patogénesis de COVID-19, es más probable que los enfoques que se dirigen al virus en sí (por ejemplo, antivirales, inmunidad pasiva, interferones) funcionen temprano en el curso de la infección, mientras que los que modulan la respuesta inmune pueden tener más impacto más adelante en el curso de la enfermedad, teniendo en cuenta el momento de la implementación de la terapia y la severidad en la presentación de la enfermedad.

5.8.3 Pacientes sin requerimiento de oxígeno. Para la mayoría de los pacientes hospitalizados que no necesitan suplemento de oxígeno, el manejo depende de si tienen o no factores de riesgo según los reportes de laboratorio, asociado con la progresión a una enfermedad más grave y que sea el motivo de la hospitalización.

En Pacientes con factores de riesgo de enfermedad grave, se sugiere el remdesivir. Los datos de los ensayos sugieren que puede mejorar el tiempo de recuperación en estos pacientes, aunque la magnitud del efecto es incierta ⁽¹¹¹⁾, se recomienda no usar dexametasona, que puede estar asociada con peores resultados en estos pacientes ⁽¹¹²⁾.

En pacientes con factores de riesgo de enfermedad grave que fueron hospitalizados por una razón no COVID-19 y tienen infección incidental por SARS-CoV-2 (o infección adquirida durante la hospitalización), sintomático no grave con inicio de síntomas dentro de los 5 a 10 días anteriores con un alto riesgo de progresión (es decir, debido a la edad o comorbilidades), y teniendo en cuenta que en muchos lugares, los suministros de anticuerpos monoclonales y nirmatrelvir-ritonavir son severamente limitados, y el remdesivir puede ser la opción más accesible para los pacientes hospitalizados y para aquellos que no tienen requerimiento de oxígeno y sin factores de riesgo de la progresión a enfermedad grave, se sugiere sólo la atención de apoyo.

En pacientes que reciben oxígeno suplementario de bajo flujo, se recomiendan dosis bajas de dexametasona dado que mejora la mortalidad en estos pacientes; no está claro si hay pacientes particulares en este grupo relativamente heterogéneo que se beneficiarían más que otros. Algunos ensayos, pero no todos, también indican que el remdesivir puede mejorar la supervivencia y reducir la ventilación mecánica en estos pacientes.

5.8.4 Pacientes que reciben oxígeno suplementario. El uso de oxígeno, se correlaciona con marcadores inflamatorios significativamente elevados (PCR ≥ 75 mg / L), los requerimientos de oxígeno crecientes a pesar del inicio de la dexametasona y que están dentro de las 96 horas posteriores a la hospitalización, sugiere agregar baricitinib o tocilizumab según sea el caso, se define como requerimiento progresivo de oxígeno como un aumento rápido de 6 L/min o más dentro de 24 horas, un requerimiento de 10 L/min o más, o una escalada más allá de la cánula nasal. Los datos de los ensayos indican que agregar baricitinib o tocilizumab a la dexametasona en dichos individuos puede reducir aún más la mortalidad; sin embargo, para los pacientes estables con baja mortalidad esperada, el beneficio absoluto de mortalidad puede ser muy bajo y no superar los riesgos potenciales.

En aquellos que reciben oxígeno suplementario de alto flujo o ventilación no invasiva se recomiendan dosis bajas de dexametasona y quienes están dentro de las 24 a 48 horas de la admisión a una UCI o de la recepción de atención a nivel de la UCI y dentro de las 96 horas de la hospitalización, también se sugiere el baricitinib o tocilizumab adyuvante. Los datos de los ensayos describen que la dexametasona mejora la mortalidad en pacientes que reciben suplementos de oxígeno no invasivos y que la adición de baricitinib o tocilizumab reduce aún más la mortalidad ⁽¹¹³⁾.

Pacientes que requieren ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), se recomiendan dosis bajas de dexametasona para aquellos que están dentro de las 24 a 48 horas de ingreso a una UCI y dentro de las 96 horas de la hospitalización, también sugerimos tocilizumab adyuvante, lo cual mejora la mortalidad en esta población cuando se usan al principio de la hospitalización. No se utiliza de forma rutinaria baricitinib, ya que se necesitan más datos en esta población, pero es una alternativa razonable al tocilizumab si este último no está disponible. Sugerimos no usar remdesivir de forma rutinaria en esta población. Aunque es razonable agregar remdesivir en individuos que solo han sido intubados por un corto tiempo (24 a 48 horas), el beneficio clínico de esto es incierto.

5.8.5 Tratamientos específicos.

5.8.5.1 Dexametasona y otros glucocorticoides. Su uso se indica en pacientes gravemente enfermos con COVID-19, que reciben oxígeno suplementario o soporte ventilatorio a una dosis de 6 mg diarios durante 10 días o hasta el alta, lo que sea más corto. Si no se dispone de dexametasona, se podrían usar otros glucocorticoides a dosis equivalentes (por ejemplo, dosis diarias totales de hidrocortisona 150 mg, metilprednisolona 32 mg o prednisona 40 mg), aunque los datos que apoyan el uso de estas alternativas son más limitados que los de la dexametasona ⁽¹¹⁴⁾.

Los glucocorticoides también pueden tener un papel en el tratamiento del shock refractario en pacientes críticamente enfermos con COVID-19, además estos pacientes deben ser monitoreados para detectar efectos adversos como hiperglucemia y un mayor riesgo de infecciones (incluidas las infecciones bacterianas, fúngicas y strongyloides); las tasas de estas infecciones en pacientes con COVID-19 son inciertas, sin embargo, el tratamiento preventivo de Strongyloides antes de la administración de glucocorticoides es razonable para pacientes de áreas endémicas (regiones tropicales y subtropicales) ^(115,116).

Los datos sobre la eficacia de otros glucocorticoides se limitan a ensayos pequeños, varios de los cuales se detuvieron temprano debido a los hallazgos del estudio

RECOVERY ^(117,118). Los ensayos individuales de hidrocortisona en pacientes en estado crítico no demostraron un beneficio claro, al igual que los realizados con metilprednisona no han demostrado un beneficio claro. En un ensayo aleatorizado de Brasil que incluyó a 393 pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 grave (77% de los cuales estaban en oxígeno o soporte ventilatorio), no hubo diferencias en las tasas de mortalidad a 28 días con metilprednisolona en comparación con placebo (37 vs 38%) ⁽¹¹⁹⁾.

5.8.5.2 Baricitinib e inhibidores de JAK. El baricitinib es un inhibidor de la quinasa Janus (JAK) que se usa para el tratamiento de la artritis reumatoide, además de los efectos inmunomoduladores, se cree que tiene efectos antivirales potenciales a través de la interferencia con la entrada viral, por lo que se plantea como una opción para los pacientes que requieren oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva y para pacientes seleccionados que están utilizando oxígeno de bajo flujo pero están progresando hacia la necesidad de niveles más altos de soporte respiratorio a pesar del inicio de la dexametasona, también es una alternativa razonable al tocilizumab, si no está disponible, en pacientes que están en ventilación mecánica o ECMO. Por lo general, para pacientes que están dentro de las 96 horas de la hospitalización o dentro de las 24 a 48 horas posteriores al inicio de la atención a nivel de UCI, similar a la población de estudio en los ensayos grandes. No se utiliza baricitinib en pacientes que también han recibido un inhibidor de la vía IL-6, ya que estos agentes no se han estudiado juntos y la seguridad de la coadministración es incierta. Al igual que con tocilizumab, solo se usa baricitinib con precaución en pacientes inmunocomprometidos. No se describe aumento de efectos adversos, como las tasas de infección y trombo embolismo venoso, con baricitinib o tofacitinib.

5.8.5.3 Inhibidores de la vía IL-6 (tocilizumab). Los marcadores inflamatorios elevados (por ejemplo, dímero D, ferritina) y las citoquinas pro inflamatorias elevadas (incluida la interleucina [IL]-6) se asocian con COVID-19 crítico y fatal, y el bloqueo de la vía inflamatoria puede prevenir la progresión de la enfermedad; varios agentes que se dirigen a la vía de IL-6 se han evaluado en ensayos aleatorios para el tratamiento de COVID-19; estos incluyen los bloqueadores de los receptores de IL-6, tocilizumab y sarilumab y el inhibidor directo de IL-6 siltuximab.

Se sugiere el uso de tocilizumab (8 mg/kg como dosis intravenosa única) como una opción para las personas que requieren oxígeno de alto flujo o soporte respiratorio más intensivo y si los suministros de medicamentos lo permiten, también se podría usar en como una opción para pacientes seleccionados con suplementos de oxígeno de bajo flujo si están progresando clínicamente hacia oxígeno de alto flujo a pesar del inicio de la dexametasona y tienen marcadores inflamatorios significativamente elevados (por ejemplo, nivel de proteína C reactiva [PCR] ≥ 75 mg / L).

Solo se recomienda el uso de tocilizumab en pacientes que también están en tratamiento con dexametasona (u otro glucocorticoide) y generalmente en una dosis única. No se utiliza tocilizumab en pacientes que reciben baricitinib, ya que estos agentes no se han estudiado juntos y la seguridad de la coadministración es incierta. El tocilizumab debe evitarse en individuos con hipersensibilidad al tocilizumab, infecciones graves no controladas distintas de COVID-19, recuento absoluto de neutrófilos (ANC) <1000 células/microL, recuentos plaquetarios <50.000, alanina aminotransferasa (ALT) >10 veces el límite superior de lo normal (LSN) y riesgo elevado de perforación gastrointestinal. Tocilizumab debe usarse con precaución en individuos inmunocomprometidos, ya que muy pocos se incluyeron en ensayos aleatorios. Los datos relativos a sarilumab son menos sólidos que los de tocilizumab. La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) sugiere agregar tocilizumab al estándar de atención (es decir, glucocorticoides) para adultos hospitalizados que tienen COVID-19 grave o crítico progresivo y tienen marcadores elevados de inflamación sistémica ⁽¹²¹⁾.

El Servicio Nacional de Salud del Reino Unido recomienda la consideración de tocilizumab como complemento de la dexametasona en pacientes con COVID-19 grave.

Si se dispone de remdesivir, se sugiere para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que no están en ventilación mecánica, ya que algunos datos sugieren que puede reducir el tiempo de recuperación y el riesgo de ventilación mecánica, las directrices de la IDSA y los NIH recomiendan remdesivir ⁽¹²¹⁾ mientras que otras organizaciones de expertos (incluida la OMS) recomiendan condicionalmente no usar remdesivir porque no se ha demostrado un beneficio definitivo de mortalidad ⁽¹²³⁾.

La dosis sugerida para adultos es de 200 mg por vía intravenosa el día 1 seguida de 100 mg diarios durante 5 días en total (con extensión a 10 días si no hay mejoría clínica y en pacientes con ventilación mecánica o ECMO). No se recomienda en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <30 ml/min por 1,73 m² a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial ⁽¹²⁴⁾. Las enzimas hepáticas deben revisarse antes y durante la administración de remdesivir; las elevaciones de la alanina aminotransferasa >10 veces el límite superior de lo normal debe provocar la consideración de la interrupción del remdesivir.

El uso de anticuerpos monoclonales en los Estados Unidos, está disponibles para pacientes ambulatorios de alto riesgo a través de un ensayo clínico, en general, los pacientes hospitalizados solo pueden recibirlos como parte de un ensayo clínico o si están hospitalizados por una razón distinta de COVID-19 y también pueden estar

disponibles para pacientes inmunocomprometidos hospitalizados con oxígeno de bajo flujo a través de programas de investigación. Sin embargo, en los Estados Unidos, la única preparación de anticuerpos monoclonales autorizada para el tratamiento que es activa contra la variante prevalente de Omicron es sotrovimab, y los suministros son severamente limitados. En el Reino Unido, se había autorizado la combinación de anticuerpos monoclonales casirivimab-imdevimab para pacientes hospitalizados con anticuerpos agudos contra el COVID-19 y negativos contra el SARS-CoV-2 (administrados en dosis de 2,4 g) y para pacientes que desarrollan COVID-19 en el hospital y están en riesgo de enfermedad grave (administrados en dosis de 1,2 g) (125), sin embargo, esa combinación de anticuerpos monoclonales no es activa contra la variante de Omicron. Los resultados de los ensayos disponibles hasta ahora no demuestran un beneficio de los anticuerpos monoclonales en la mayoría de los pacientes hospitalizados (126).

En el caso del plasma convaleciente, se ha planteado la hipótesis de que tiene un beneficio clínico para COVID-19, y en los Estados Unidos, se ha otorgado autorización de uso de emergencia para plasma convaleciente de alto título entre pacientes hospitalizados con COVID-19 que tienen inmunidad humoral deteriorada; Sin embargo, la evidencia disponible no apoya un papel claro del plasma convaleciente en pacientes con enfermedad grave y, debido a la falta de beneficio evidente, se sugiere no utilizarlo en pacientes con ventilación mecánica y fuera del contexto de los ensayos clínicos para otros pacientes hospitalizados (128).

Se reserva el tratamiento con Ivermectina para la prevención de la reactivación de Strongyloides en individuos seleccionados que reciben glucocorticoides, no se debe utilizar ivermectina para el tratamiento de la COVID-19 fuera de los ensayos clínicos, como ocurre con otras intervenciones que no están respaldadas por datos de alta calidad, de acuerdo con las recomendaciones de la OMS, las revisiones sistemáticas y los metanálisis que comparan la ivermectina con placebo o el estándar de atención han puesto de relieve que los datos sobre la ivermectina para COVID-19 son de baja calidad (129)

La ivermectina se había propuesto originalmente como una terapia potencial basada en la actividad in vitro contra el SARS-CoV-2; sin embargo, los niveles de fármacos utilizados en los estudios in vitro superan con creces los alcanzados in vivo con dosis seguras de fármacos (130).

Hidroxiclороquina/clороquina, se sugiere no usar en pacientes hospitalizados dada la falta de un beneficio claro y el potencial de toxicidad. Varios ensayos aleatorios grandes no lograron identificar una mortalidad u otro beneficio clínico para los pacientes hospitalizados con COVID-19 (131).

En junio de 2020, la FDA de los Estados Unidos señaló que los beneficios conocidos y potenciales ya no superaban los riesgos conocidos y potenciales, como la prolongación del intervalo QTc y las arritmias cardíacas.

En el caso de los Interferones, modulan las respuestas inmunes y pueden tener efectos antivirales. Se ha informado que el interferón beta, específicamente, inhibe la replicación del SARS-CoV-2 in vitro, sin embargo, los datos clínicos no indican un beneficio claro del interferón beta sistémico o inhalado para la COVID-19 grave. El interferón lambda también está siendo evaluado ^(132, 133).

Los Inhibidores de IL-1, la interleucina-1 (IL-1) es una citoquina pro inflamatoria que se ha asociado con COVID-19 grave, y algunos datos sugieren que el tratamiento con inhibidores de IL-1 (por ejemplo, anakinra) se asocia con una reducción de la mortalidad asociada a COVID-19, pero el papel potencial de los inhibidores de IL-1 en el manejo de COVID-19 es incierto ⁽¹³⁴⁾.

La azitromicina, no se recomienda sola o en combinación con hidroxiclороquina, ya que los ensayos aleatorizados y los estudios observacionales no han demostrado un beneficio clínico ⁽¹³⁵⁾.

Lopinavir-ritonavir, se sugiere no utilizarlo en el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados. Varios ensayos clínicos no han podido demostrar eficacia ^{(136), (137)}.

Finalmente el molnupiravir, ante la necesidad de nuevos tratamientos para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad por coronavirus, se evaluó en un ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento de este medicamento, el cual es un pro fármaco antiviral oral de molécula pequeña que es activo contra el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), iniciado dentro de los 5 días posteriores a la aparición de signos o síntomas en adultos no hospitalizados, no vacunados, con Covid-19 de leve a moderado, confirmado por laboratorio y al menos un factor de riesgo para la enfermedad grave por Covid-19. Se demostró superioridad de molnupiravir en el análisis intermedio; el riesgo de hospitalización por cualquier causa o muerte hasta el día 29 fue menor con molnupiravir (28 de 385 participantes [7,3%]) que con placebo (53 de 377 [14,1%]) (diferencia, -6,8 puntos porcentuales; intervalo de confianza [IC] del 95%, -11,3 a -2,4; P=0,001).

En el análisis de todos los participantes que se habían sometido a aleatorización, el porcentaje de participantes que fueron hospitalizados o murieron hasta el día 29 fue menor en el grupo de molnupiravir que en el grupo de placebo (6,8% [48 de 709] frente a 9,7% [68 de 699]; diferencia, -3,0 puntos porcentuales; IC del 95%, -5,9 a -0,1). Los resultados de los análisis de subgrupos fueron en gran medida consistentes con estos resultados generales; en algunos subgrupos, como los pacientes con evidencia de infección previa por SARS-CoV-2, aquellos con baja carga viral basal y aquellos con diabetes, la estimación puntual de la diferencia favoreció al placebo. Se notificó una muerte en el grupo de molnupiravir y 9 en el grupo de placebo hasta el día 29. Se informaron eventos adversos en 216 de 710 participantes (30,4%) en el grupo de molnupiravir y 231 de 701 (33,0%) en el grupo de placebo. En conclusión, el tratamiento temprano con molnupiravir redujo el riesgo de hospitalización o muerte en adultos no vacunados en riesgo con Covid-19 ⁽¹³⁸⁾.

La suplementación con vitamina D, en pacientes con COVID-19, puede ser apropiada para cumplir con la ingesta recomendada o tratar la deficiencia. Sin embargo, no hay evidencia clara de que la suplementación con vitamina D o las dosis altas mejoren los resultados de COVID-19, lo cual aún está en investigación, pero si se ha documentado como las deficiencias en ciertos micronutrientes, se han asociado con enfermedades más graves en estudios observacionales, pero aún están pendientes los análisis controlando múltiples factores de confusión que afecten las asociaciones observadas. Tampoco hay evidencia de alta calidad de que revertir las deficiencias de micronutrientes con la suplementación mejore los resultados de esta enfermedad ^(152,153).

6. FACTORES DE RIESGO PARA LA PRESENTACIÓN DE ENFERMEDAD GRAVE

Basados en el interés tanto en los mecanismos de infección que conducen a la diseminación y expresión de esta enfermedad, como en los posibles factores de riesgo que pueden tener una base mecanicista para la propagación o el control de la enfermedad, la enfermedad grave puede ocurrir en individuos sanos de cualquier edad, pero se describe que ocurre predominantemente en adultos con edad avanzada o ciertas comorbilidades médicas subyacentes.

Las características demográficas específicas y las anomalías de laboratorio también se han asociado con enfermedades graves y es importante tener en cuenta el valor que tiene la vacunación contra el COVID-19 en la reducción sustancial del riesgo de enfermedad grave.

6.1 AUMENTO DE LA EDAD

las personas de cualquier edad pueden adquirir la infección por SARS-CoV-2, aunque los adultos de mediana edad y mayores son los más comúnmente afectados, y los adultos mayores tienen más probabilidades de tener una enfermedad grave. En varias cohortes de pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado, la mediana de edad varió de 49 a 56 años y en un informe del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades que incluyó aproximadamente 44,500 infecciones confirmadas, el 87% de los pacientes tenían entre 30 y 79 años, la edad avanzada también se asocia con un aumento de la mortalidad, en un informe del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades, las tasas de letalidad fueron del 8 y el 15% entre las personas de 70 a 79 años y 80 años o más, respectivamente, en contraste con la tasa de letalidad del 2,3% entre toda la cohorte ⁽¹³⁹⁾.

En un análisis del Reino Unido, el riesgo de muerte entre las personas de 80 años o más fue 20 veces mayor que entre las personas de 50 a 59 años ⁽¹⁴⁰⁾.

En los Estados Unidos, 2449 pacientes diagnosticados con COVID-19 entre el 12 de febrero y el 16 de marzo de 2020 tenían información disponible sobre la edad, la hospitalización y la UCI; ⁽¹⁴¹⁾. el 67% de los casos se diagnosticaron en personas de ≥ 45 años y, al igual que los hallazgos de China, la mortalidad fue más alta entre las personas mayores, con el 80% de las muertes ocurriendo en las personas de ≥ 65 años. En contraste, las personas de 18 a 34 años representaron solo el 5% de los

adultos hospitalizados por COVID-19 en un gran estudio de base de datos de atención médica y tuvieron una tasa de mortalidad del 2.7%; la obesidad mórbida, la hipertensión y el sexo masculino se asociaron con la mortalidad en ese grupo de edad. ⁽¹⁴²⁾.

6.2 COMORBILIDADES

Múltiples comorbilidades y afecciones subyacentes se han asociado con una enfermedad grave (es decir, una infección que resulta en hospitalización, ingreso en la UCI, intubación o ventilación mecánica, o la muerte), aunque la enfermedad grave puede ocurrir en cualquier individuo, la mayoría con enfermedad grave tienen al menos un factor de riesgo. En un informe de 355 pacientes que murieron con COVID-19 en Italia, el número medio de comorbilidades preexistentes fue de 2,7 y sólo 3 pacientes no tenían ninguna afección subyacente ⁽¹⁴³⁾.

Entre los pacientes con edad avanzada y comorbilidades médicas, el COVID-19 es frecuentemente grave. Por ejemplo, en un brote de SARS-CoV-2 en varios centros de atención a largo plazo en el estado de Washington, la edad promedio de los 101 residentes de las instalaciones afectadas fue de 83 años, y el 94% tenía una afección subyacente crónica; las tasas de hospitalización y letalidad preliminar fueron de 55% y 34%, respectivamente ⁽¹⁴⁴⁾.

En un análisis de casi 300,000 casos confirmados de COVID-19 reportados en los Estados Unidos, la tasa de mortalidad fue 12 veces más alta entre los pacientes con comorbilidades reportadas en comparación con aquellos sin comorbilidad ⁽¹⁴⁵⁾.

6.3 ANTECEDENTES SOCIOECONÓMICOS Y SEXO

Las personas negras, hispanas y del sur de Asia comprenden un número desproporcionadamente alto de infecciones y muertes debido a COVID-19 en los Estados Unidos y el Reino Unido, probablemente relacionadas con disparidades subyacentes en los determinantes sociales de la salud ⁽¹⁴⁶⁾.

Algunos análisis que han controlado las comorbilidades y el estatus socioeconómico no han encontrado una asociación entre el origen afroamericano o la etnia hispana y los resultados adversos de COVID-19 en pacientes hospitalizados ⁽¹⁴⁷⁾.

Los hombres han representado un número desproporcionadamente alto de casos críticos y muertes en múltiples cohortes en todo el mundo ⁽¹⁴⁸⁾, también se ha reportado una mayor mortalidad asociada a COVID-19 entre otros grupos socioeconómicamente vulnerables, como la población carcelaria ⁽¹⁴⁹⁾

6.4 ALTERACIONES DE LABORATORIO

Las características particulares del laboratorio también se han asociado con peores resultados, dentro de los que se incluyen: Linfopenia, trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas, lactato deshidrogenasa elevada (LDH), marcadores inflamatorios elevados (por ejemplo, proteína C reactiva [PCR], ferritina) y citoquinas inflamatorias (es decir, interleucina 6 [IL-6] y factor de necrosis tumoral [TNF]-alfa), dímero D elevado (>1 mcg/mL), tiempo de protrombina (TP) elevado, troponina elevada, creatina fosfoquinasa elevada (CPK), lesión renal aguda ⁽¹⁵⁰⁾. En algunos estudios se observó una disminución progresiva en el recuento de linfocitos y un aumento en el dímero D a lo largo del tiempo en no supervivientes en comparación con niveles más estables en los sobrevivientes ⁽¹⁵¹⁾.

Se han descrito hallazgos relacionados con la severidad de la enfermedad y los bajos niveles de vitamina D, se plantea como un factor de riesgo potencial, y su papel en la inmunocompetencia con respecto a la inmunidad innata y adaptativa, ⁽¹⁵⁴⁾ siendo un factor que puede estar involucrado en estas dos áreas, regulando los mecanismos antivirales y los procesos inflamatorios ⁽¹⁵⁵⁾.

La vitamina D es más a menudo reconocida por su papel en la salud ósea, pero la insuficiencia, además se ha asociado con una variedad de enfermedades cardiovasculares e infecciosas debido a este papel como mediador inmunológico esencial ⁽¹⁵⁶⁾. La evidencia experimental de laboratorio que evalúa el impacto de la vitamina D en las respuestas inmunológicas ha demostrado efectos inhibitorios en la producción de citoquinas pro inflamatorias, incluyendo TNF-alfa e IL-6, por varios mecanismos, incluida la activación de NFκB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) inducida por virus ⁽¹⁵⁷⁾. La deficiencia de vitamina D es un problema de salud mundial, los factores de riesgo epidemiológicos para la deficiencia de vitamina D incluyen una mayor pigmentación de la piel, baja exposición al sol, uso de ropa que cubra la piel y una dieta baja en pescado y productos lácteos. Los estudios han demostrado previamente que los hábitos sociales en grupos étnicos específicos y la preferencia de usar ropa larga al aire libre son factores de riesgo independientes para la deficiencia de vitamina D, particularmente entre las mujeres ⁽¹⁵⁸⁾.

6.5 METABOLISMO DE LA VITAMINA D

La vitamina D, o calciferol, es un término genérico y se refiere a un grupo de compuestos liposolubles con una columna vertebral de colesterol de cuatro anillos. La 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) es la principal forma circulante de vitamina D. Tiene una vida media de dos a tres semanas, con actividad en el hueso y el intestino, pero es menos del 1% tan potente como la 1,25-dihidroxivitamina D, la forma más activa de vitamina D, con una vida media de aproximadamente cuatro a seis horas, la cual también se une a los receptores intracelulares en los tejidos diana y regula la transcripción de genes. Parece funcionar a través de un solo receptor de vitamina D (VDR), que se expresa casi universalmente en células nucleadas. El receptor es un miembro del receptor de la hormona esteroide de clase II y está estrechamente relacionado con el ácido retinoico y los receptores de la hormona tiroidea. Su acción biológica más importante es promover la diferenciación de enterocitos y la absorción intestinal de calcio. Otros efectos incluyen una menor estimulación de la absorción intestinal de fosfato, la supresión directa de la liberación de hormona paratiroidea (PTH) de la glándula paratiroides, la regulación de la función osteoblástica y permitir permisivamente la activación de osteoclastos inducida por PTH y la reabsorción ósea ^(159,160).

Recientemente, se han dilucidado aspectos nuevos e interesantes del metabolismo de la vitamina D, a saber, el papel especial de la piel, el control metabólico de la hidroxilasa hepática CYP2R1, la especificidad de la 1 α -hidroxilasa en diferentes tejidos y tipos de células y los efectos genómicos, no genómicos y epigenómicos del receptor de vitamina D, además, en las últimas décadas, se han demostrado varios efectos extra esqueléticos que pueden atribuirse a la vitamina D, ⁽¹⁶¹⁾.

Además, se ha convertido en un tema debatido en la investigación endocrinológica en las últimas décadas, y recientemente ha surgido como un tema importante durante a la pandemia de COVID-19, debido a la supuesta correlación entre la hipovitaminosis D y el alto riesgo de enfermedades pulmonares crónicas y la mortalidad de estos pacientes ⁽¹⁶²⁾.

La vitamina D, la contienen muy pocos alimentos, por lo que la síntesis dérmica es la principal fuente natural de la vitamina. Al obtenerse de la dieta o síntesis dérmica es biológicamente inactiva y requiere conversión enzimática a metabolitos activos, se convierte enzimáticamente en el hígado a 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), la principal forma circulante de vitamina D, y luego en el riñón a 1,25-dihidroxivitamina D, la forma activa de vitamina D.

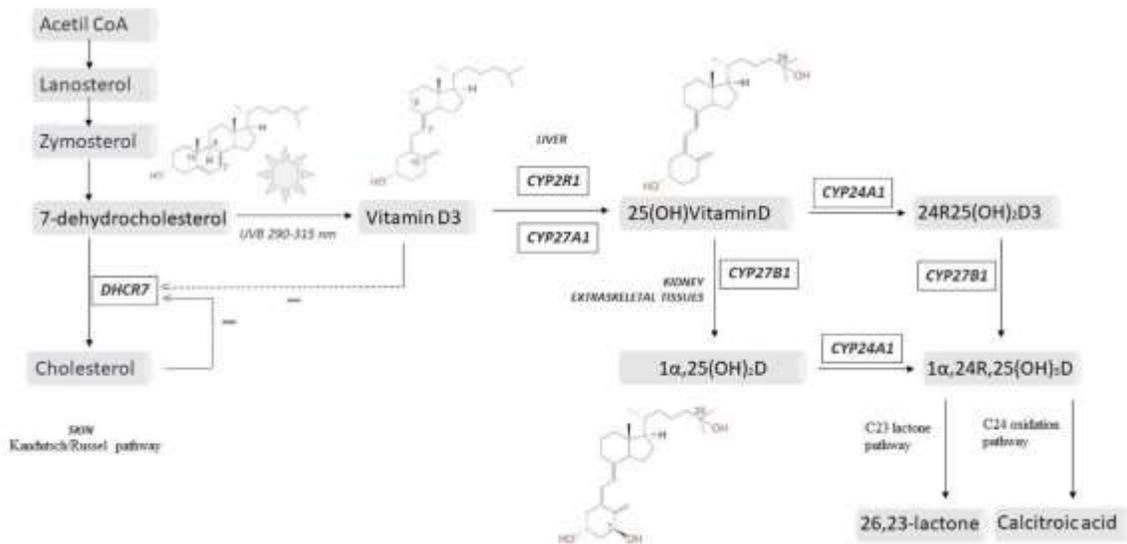
La vitamina D y sus metabolitos tienen un papel clínico significativo debido a su interrelación con la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo. El raquitismo (niños) y la osteomalacia (niños y adultos) debido a la deficiencia grave de vitamina D son ahora poco comunes, excepto en poblaciones con una exposición al sol inusualmente baja, falta de vitamina D en alimentos fortificados y síndromes malabsortivos. La deficiencia subclínica de vitamina D, medida por 25 (OH) D sérico bajo, es muy común. En la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) de 2005 a 2006, el 41.6% de los participantes adultos (≥ 20 años) tenían niveles de 25 (OH) D por debajo de 20 ng / ml (50 nmol / L).

Este grado de deficiencia de vitamina D puede contribuir al desarrollo de osteoporosis y un mayor riesgo de fracturas y caídas en adultos mayores ⁽¹⁶³⁾.

La vitamina D existe en dos formas: vitamina D₃, que es la fuente más importante en los animales y se produce en la piel; y vitamina D₂ que difiere de D₃ para un grupo metilo en C₂₄ y un doble enlace en C₂₂-C₂₃ y es producida por las plantas.

En la piel, la vitamina D₃ se produce a partir del 7-dehidrocolesterol (7DHC), un intermediario en la síntesis de colesterol. La exposición a la luz ultravioleta B (UVB), en el rango de 290-315 nm, determina un reordenamiento electro cíclico del anillo en la posición C₉-C₁₀, produciendo pre vitamina D (PreD₃). Una vez que se forma PreD₃, se produce la isomerización térmica a vitamina D₃ (VitD₃), con el cambio de un hidrógeno de C₁₉ a C₉ (figura 5).

Figura 5. Pasos cruciales en el metabolismo de la vitamina D.



Fuente: Tomado de: Saponaro, F., Saba, A., & Zucchi, R. (2020). An update on vitamin D metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6573. <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>.

Este sistema es extremadamente eficiente, y se estima que la exposición casual breve de los brazos y la cara equivale a la ingestión de 200 unidades internacionales por día, sin embargo, la duración de la exposición diaria requerida para obtener el equivalente de luz solar de la suplementación oral con vitamina D es difícil de predecir de forma individual y varía con el tipo de piel, la latitud, la estación y la hora del día. La exposición prolongada de la piel a la luz solar no produce cantidades tóxicas de vitamina D3 debido a la foto conversión de la pre vitamina D3 y la vitamina D3 a metabolitos inactivos (lumisterol; taquisterol; 5,6-transvitamina D; y suprasterol 1 y 2). Además, la luz solar induce la producción de melanina, lo que reduce la producción de vitamina D3 en la piel ^(164,165,166).

Los niños en el primer año de vida, las personas discapacitadas y los adultos mayores pueden tener una exposición inadecuada al sol, además la piel de los mayores de 70 años tampoco convierte la vitamina D de manera efectiva, sobre todo en las latitudes del norte, no hay suficiente radiación para convertir la vitamina D, particularmente durante el invierno. Por estas razones, en países como los Estados Unidos, la leche, la fórmula infantil, los cereales para el desayuno y algunos otros alimentos están fortificados con vitamina D2 sintética (ergocalciferol), que se deriva de la radiación de ergosterol que se encuentra en las plantas, el cornezuelo de centeno de moho y el plancton, o con vitamina D3.

En otras partes del mundo, los cereales y los productos de pan a menudo están fortificados con vitamina D. La vitamina obtenida de la dieta se incorpora a las micelas, es absorbida por los enterocitos y luego se empaqueta en quilomicrones. Los trastornos asociados con la malabsorción de grasa, como la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn, la insuficiencia pancreática, la fibrosis quística, el síndrome del intestino corto y la enfermedad hepática colestásica, se asocian con niveles bajos de 25-hidroxivitamina D (25 [OH] D) en suero.

La vitamina D de la dieta o síntesis dérmica es biológicamente inactiva y requiere la conversión enzimática en el hígado y el riñón a metabolitos activos.

En el metabolismo hepático, la vitamina viaja unida a la proteína de unión a la vitamina D y en asociación continua con quilomicrones y lipoproteínas, donde se metabolizan y la vitamina D3 sintetizada endógenamente. La enzima hepática 25-hidroxilasa coloca un grupo hidroxilo en la posición 25 de la molécula de vitamina D, lo que resulta en la formación de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D, calcidiol). La 25-hidroxivitamina D2 tiene una afinidad menor que la 25-hidroxivitamina D3 por la proteína de unión a la vitamina D. Por lo tanto, la 25-hidroxivitamina D2 tiene una vida media más corta que la 25-hidroxivitamina D3, y el tratamiento con vitamina D2 puede no aumentar los niveles séricos totales de 25 (OH) D tan eficientemente como la vitamina D3.

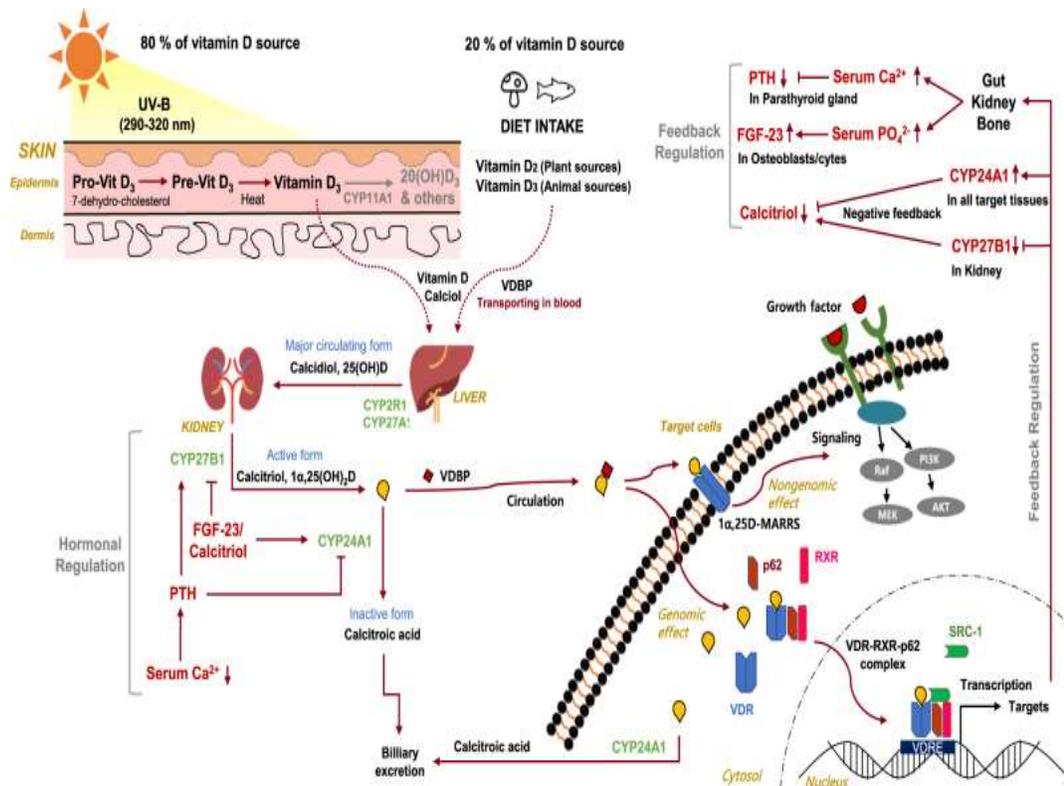
En cuanto al metabolismo renal: la 25-hidroxivitamina D2 y D3 producidas por el hígado entran en la circulación y viajan al riñón, nuevamente unidas a la proteína de unión a la vitamina D. Esta proteína tiene un solo sitio de unión, que se une a la vitamina D y todos sus metabolitos. Sólo del 3 al 5% del total de los sitios de unión circulantes están normalmente ocupados; como resultado, esta proteína no limita la velocidad en el metabolismo de la vitamina D a menos que se pierdan grandes cantidades en la orina, como en el síndrome nefrótico. En el túbulo renal, la entrada del complejo de proteína de unión a la vitamina D 25(OH)D filtrada en las células se ve facilitada por la endocitosis mediada por el receptor ^(167,168).

Dentro de la célula tubular, 25(OH)D se libera de la proteína de unión. Las células tubulares renales contienen dos enzimas, 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1) y 24-alfa-hidroxilasa (CYP24), que pueden hidroxilar aún más 25(OH)D, produciendo 1,25-dihidroxivitamina D, la forma más activa de vitamina D, o 24,25-dihidroxivitamina D, un metabolito inactivo, ambas enzimas son miembros del sistema P450, los estudios en animales con deficiencia de vitamina D sugieren que el túbulo proximal es el sitio importante de síntesis. En contraste, los estudios en el riñón humano normal indican que la nefrona distal es el sitio predominante de expresión de 1-alfa-hidroxilasa en condiciones de suficiencia de vitamina D ^(160, 170).

La enzima 1-alfa-hidroxilasa también se expresa en sitios extra renales, incluyendo el tracto gastrointestinal, la piel, la vasculatura, las células epiteliales mamarias, los osteoblastos y los osteoclastos, la manifestación más ampliamente reconocida de la síntesis extra renal de 1,25-dihidroxitamina D es la hipercalcemia y la hipercalciuria en pacientes con enfermedades granulomatosas, como el sarcoides. En este contexto, la producción extra renal independiente de la hormona paratiroidea (PTH) de 1,25-dihidroxitamina D a partir de 25(OH)D por macrófagos activados ocurre en el pulmón y los ganglios linfáticos ⁽¹⁷¹⁾. La concentración plasmática de 1,25-dihidroxitamina D es una función tanto de la disponibilidad de 25(OH)D como de las actividades de las enzimas renales 1-alfa-hidroxilasa y 24-alfa-hidroxilasa. La enzima 1-alfa-hidroxilasa renal está regulada principalmente por la para parathormona (PTH), concentraciones séricas de calcio y fosfato y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) ⁽¹⁷²⁾. El aumento de la secreción de PTH (con mayor frecuencia debido a una caída en la concentración plasmática de calcio) y la hipofosfatemia estimulan la enzima y aumentan la producción de 1,25 dihidroxivitamina D, la 1,25-dihidroxitamina D, a su vez, inhibe la síntesis y secreción de PTH, proporcionando una regulación de retroalimentación negativa de la producción de 1,25-dihidroxitamina D. La síntesis de 1,25-dihidroxitamina D también puede ser modulada por receptores de vitamina D (VDR) en la superficie celular; la regulación a la baja de estos receptores puede desempeñar un papel importante en la regulación de la activación de la vitamina D ⁽¹⁷³⁾.

El FGF23 inhibe la producción renal de 1,25-dihidroxitamina D al limitar la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa en el túbulo proximal renal y al aumentar simultáneamente la expresión de 24-alfa-hidroxilasa y la producción de 24,25-dihidroxitamina D (un metabolito inactivo), la 1,25-dihidroxitamina D estimula FGF23, una hormona fosfaturia, creando un bucle de retroalimentación. Los datos experimentales sugieren que FGF23 disminuye la reabsorción renal de fosfato y, por lo tanto, contrarresta el aumento de la reabsorción gastrointestinal de fosfato inducido por 1,25-dihidroxitamina D, manteniendo la homeostasis del fosfato ⁽¹⁷⁴⁾, (figura 6).

Figura 6. Metabolismo de la vitamina D.



Fuente: Tomado de: Jeon, S.M., & Shin, E.A. (2018). Exploring the metabolism and role of vitamin D in cancer. *Experimental and Molecular Medicine*, 50(4), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0038-9>

Tanto la 1,25-dihidroxitamina D como la 25(OH) D se degradan en parte por hidroxilación por una 24-hidroxilasa. La actividad del gen de la 24-hidroxilasa se incrementa en 1,25-dihidroxitamina D, que por lo tanto promueve su propia inactivación, y disminuye la PTH, lo que permite que se forme una hormona más activa ⁽¹⁷⁵⁾.

La ingesta recomendada en el 2010 por el Instituto de Medicina (IOM, ahora llamado Academia Nacional de Medicina [NAM]), según el informe sobre los requisitos de ingesta dietética de calcio y vitamina D sobre la cantidad diaria recomendada (RDA) de vitamina D para niños de 1 a 18 años y adultos hasta los 70 años es de 600 unidades internacionales (15 mcg) al día y después de los 71 años es de 800 unidades internacionales (20 mcg) diarias ⁽¹⁷⁶⁾. Para las madres embarazadas y lactantes, recomienda 600 unidades internacionales (15 mcg) por día. La ingesta se puede proporcionar en la dieta o como un suplemento de vitamina D. Para los

adultos mayores, se sugiere la suplementación con 600 a 800 unidades internacionales de vitamina D al día, teniendo en cuenta que para pacientes confinados en interiores y otros grupos de alto riesgo pueden tener concentraciones séricas bajas de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) a este nivel de ingesta y pueden requerir ingestas más altas.

Las estimaciones de los requerimientos de vitamina D varían y dependen en parte de la exposición al sol y de los estándares utilizados para definir un estado deficiente. El comité de la OIM asumió una exposición mínima al sol al establecer las ingestas dietéticas de referencia para la vitamina D. La exposición casual a la luz solar proporciona cantidades de vitamina D que son adecuadas para prevenir el raquitismo en muchas personas, pero está influenciada por la ubicación geográfica, la temporada, el uso de bloqueador solar y la pigmentación de la piel ⁽¹⁷⁸⁾, pero también pueden depender de otras enfermedades y el uso de medicamentos como el tratamiento a largo plazo con glucocorticoides pueden beneficiarse de niveles más altos de suplementación de vitamina D y calcio.

El mejor indicador de laboratorio del adecuado estado de la vitamina D es la concentración sérica de 25 (OH) D, el límite inferior de lo normal varía en función de la ubicación geográfica y la exposición a la luz solar de la población de referencia (rango de 8 a 15 ng/mL), sin embargo, no hay consenso sobre la concentración óptima de 25(OH)D para la salud esquelética o Extra esquelética.

El National Academy of Medicine, concluyó que una concentración sérica de 25(OH)D de 20 ng/mL (50 nmol/L) es suficiente para la mayoría de los individuos, pero otros expertos (Endocrine Society, National Osteoporosis Foundation [NOF], International Osteoporosis Foundation [IOF], American Geriatrics Society [AGS]) sugieren que un nivel mínimo de 30 ng/mL (75 nmol/L) es necesario en adultos mayores para minimizar el riesgo de caídas y fracturas (178). El nivel sérico de hormona paratiroidea (PTH) generalmente está inversamente relacionado con los niveles de 25 (OH) D en adultos y puede ser un indicador secundario útil de insuficiencia de vitamina D.

La deficiencia o resistencia a la vitamina D es causada por uno de cuatro mecanismos: (A). Deterioro de la disponibilidad de vitamina D, secundario a una dieta inadecuada de vitamina D, trastornos de malabsorción de grasa y/o falta de luz solar, (B). Alteración de la hidroxilación por el hígado para producir 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), (B). Alteración de la hidroxilación por los riñones para producir 1,25-dihidroxivitamina D (raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1, insuficiencia renal crónica). (D). Insensibilidad de los órganos finales a los

metabolitos de la vitamina D (raquitismo hereditario resistente a la vitamina D [HVDRR, raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 2]) ⁽¹⁷⁹⁾.

La falta de actividad de la vitamina D conduce a una reducción de la absorción intestinal de calcio y fósforo. Al principio de la deficiencia de vitamina D, la hipofosfatemia es más marcada que la hipocalcemia. Con la deficiencia persistente de vitamina D, se produce hipocalcemia y causa hiperparatiroidismo secundario, que conduce a fosfaturia, desmineralización de los huesos y, cuando es prolongada y grave, a osteomalacia en adultos y raquitismo y osteomalacia en niños, estos trastornos ahora son poco comunes en la mayoría de los países desarrollados. Sin embargo, la deficiencia subclínica de vitamina D ocurre incluso en los países desarrollados y se asocia con osteoporosis, mayor riesgo de caídas y posiblemente fracturas.

Los glucocorticoides, cuando se usan crónicamente en dosis altas, inhiben la absorción intestinal de calcio dependiente de vitamina D, que es uno de los mecanismos por los cuales el exceso crónico de glucocorticoides conduce a la osteoporosis y las fracturas.

La ingesta a la que la dosis de vitamina D se vuelve tóxica no está clara, las diferentes sociedades ha definido el "nivel máximo de ingesta tolerable" (UL) para la vitamina D como 100 microgramos (4000 unidades internacionales) diarias para adultos y niños sanos de 9 a 18 años, igual que para mujeres embarazadas y lactantes ⁽¹⁷⁹⁾; esta intoxicación generalmente ocurre después del uso inapropiado de preparaciones de vitamina D, puede ocurrir en personas que consumen "mega dosis" de suplementos o en pacientes que toman terapia de reemplazo de vitamina D para la malabsorción, la osteodistrofia renal, la osteoporosis o la psoriasis. ^(180, 181).

La exposición prolongada de la piel a la luz solar no produce cantidades tóxicas de vitamina D₃ (cole calciferol), debido a la foto conversión de la pre vitamina D₃ y la vitamina D₃ a metabolitos inactivos. Múltiples estudios revelan que la exposición prolongada de la piel a la luz solar da como resultado un nivel máximo de 25-hidroxitamina D (25 [OH] D) de <80 ng / ml (200 nmol / L) ⁽¹⁸²⁾.

Los síntomas de intoxicación aguda se deben a la hipercalcemia e incluyen confusión, poliuria, polidipsia, anorexia, vómitos y debilidad muscular. La intoxicación crónica puede causar nefrocalcinosis, desmineralización ósea y dolor.

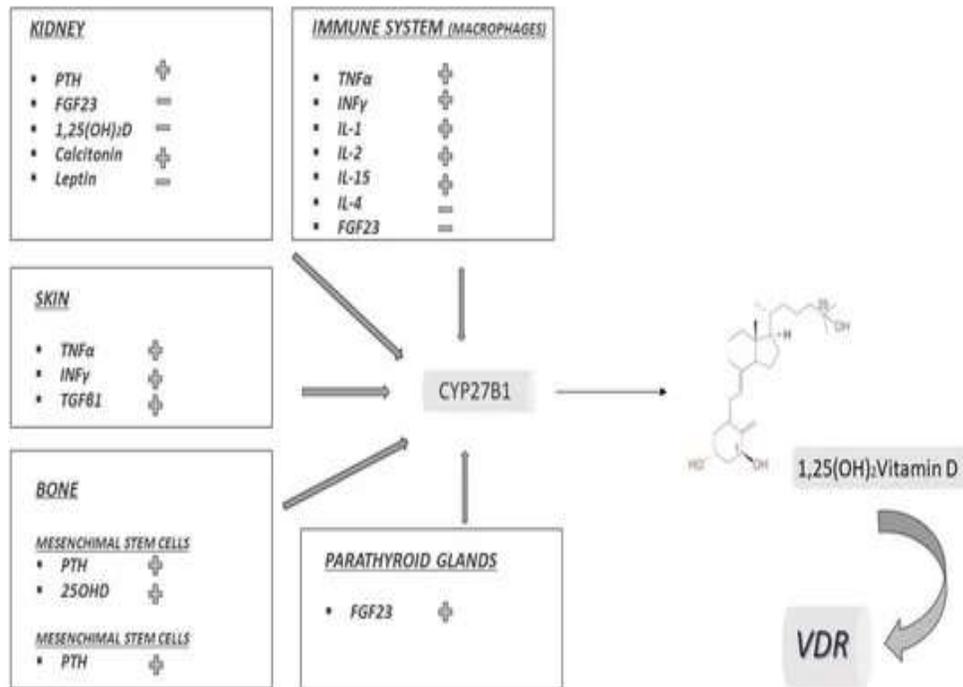
Existe cierta regulación de retroalimentación de la 25-hidroxilasa hepática, y el hígado tiene la capacidad de metabolizar 25 (OH) D a metabolitos inactivos. Esto se logra mediante el sistema P450 y se ve reforzado por el alcohol, los barbitúricos y la fenitoína. Sin embargo, es insuficiente para prevenir la intoxicación por vitamina D después de la ingestión de grandes cantidades de vitamina D. El hígado es el sistema de almacenamiento habitual de vitamina D. Cuando se ingieren grandes cantidades de vitamina D, gran parte del exceso de vitamina D se almacena en el tejido adiposo, a medida que estos sitios se saturan, la vitamina D permanece en el suero y se convierte en niveles tóxicos de 25 (OH) D ⁽¹⁸³⁾.

6.6 PAPEL DE LA VITAMINA D EN LA INMUNOBIOLOGÍA

Durante la evolución de los vertebrados, los sistemas esquelético e inmune evolucionaron de manera bastante simultánea y la vitamina D fue un impulsor central de las interacciones bidireccionales osteoinmunitarias, de hecho, la razón principal de estos efectos extra esqueléticos de la vitamina D es la capacidad de diferentes tejidos para producir la hormona activa, es decir, 1,25 (OH)₂D, localmente, gracias a la enzima 1 α -hidroxilasa. A pesar de la existencia de varias enzimas 25-hidroxilasa, se ha demostrado que CYP27B1 es la única 1 α -hidroxilasa en humanos, y existen diferentes isoformas de tejidos, cabe destacar que mientras que 25OHD es fácilmente detectable en sangre y orina (en el orden de ng/ mL), las concentraciones de 1,25 (OH)₂D son mucho más bajas (orden de pg/mL) y están regulados en gran medida periféricamente con mecanismos autocrinos y paracrinos, que escapan al control y detección endocrina sistémica. ⁽¹⁸⁴⁾.

En 1971, se identificó CYP27B1 renal y se pensó que el riñón era la única fuente de 1,25 (OH)₂D, la forma renal de CYP27B1 está regulada por al menos tres hormonas, con un papel crucial en el metabolismo calcio-hueso (figura 7)

Figura 7. Regulación tisular específica del CYP27B1. En cada caja se representan factores que estimulan (+) o inhiben (-) CYP27B1.



Fuente: Tomado de: Saponaro, F., Saba, A., & Zucchi, R. (2020). An update on vitamin D metabolism. International Journal of Molecular Sciences, 21(18), 6573. <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>.

La hormona paratiroidea estimula la hidroxilación, mientras que FGF23 y 1,25(OH)₂D mismo lo inhibe, en respuesta a las concentraciones de calcio y fosfato, también se ha demostrado que la calcitonina estimula el CYP27B1 renal y la leptina la inhibe, probablemente a través de FGF23 ⁽¹⁸⁵⁾.

Más allá de la modulación renal clásica del CYP27B1, la novedad en el campo está representada por una regulación completamente diferente del CYP27B1 en los otros tejidos, particularmente en el sistema inmunológico.

En la década de 1980, se observó que la administración de 1,25 (OH)₂D a las células mieloides de la sangre indujo su maduración en glóbulos blancos ⁽¹⁸⁶⁾.

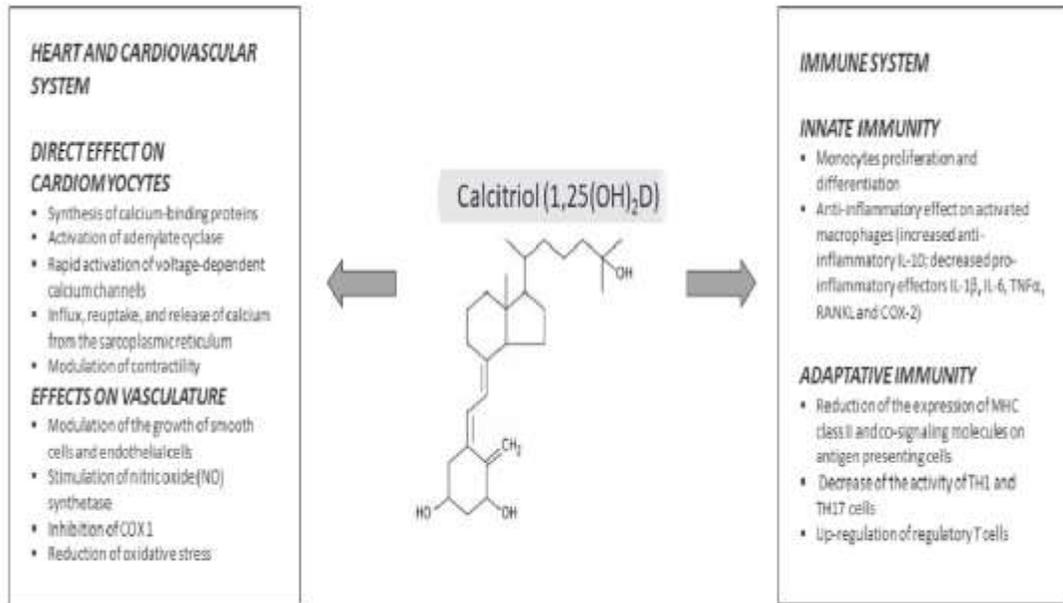
El informe de hipercalcemia y altos niveles de 1,25(OH)2D en un paciente anéfrico con sarcoidosis, sugirió que la hidroxilación de C1 podría ocurrir fuera del riñón ⁽¹⁸⁷⁾, en 1983, Adams et al. Observaron producción de D a partir de macrófagos en pacientes con sarcoidosis, ahora se sabe que los macrófagos están involucrados en la fisiopatología de muchas enfermedades inflamatorias y / o autoinmunes (sarcoidosis, tuberculosis, enfermedad de Chron, granuloma de cuerpos extraños, criptococosis y otras), y que son capaces de producir 1,25 (OH)2D a niveles elevados por su propio CYP27B1 ⁽¹⁸⁸⁾, a diferencia del CYP27B1 renal, la isoforma de macrófagos no está controlada por la PTH.

Teniendo en cuenta que la formación de D depende solo de la disponibilidad de sustrato y no está limitada por la acumulación de productos, lo que se interpretó como ausencia de control de enzimas catabólicas, la regulación del CYP27B1 en macrófagos y monocitos ha sido dilucidada y está bajo el control de citoquinas e inflamación. El CYP27B1 de los macrófagos es estimulado por interferón- γ (INF γ), factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleucina (IL) 1, 2 y 15, pero no por PTH. Además, la dexametasona inhibe el CYP27B1 ⁽¹⁸⁹⁾.

Además de los macrófagos, también las células dendríticas (DC), los linfocitos Th y los linfocitos B expresan CYP27B1, pero solo cuando se activan. En estas células 1,25(OH)2D funciona como un inhibidor de la 1 α hidroxilasa, controlando así su activación y proliferación, además ejerce muchas funciones autocrinas y paracrinas en las células del sistema inmune, asegurando un control de retroalimentación sobre las propias células inmunes.

Producción local de 1,25(OH)2D por CYP27B1 también se ha descrito en muchos otros tejidos, incluyendo tejidos epiteliales, placenta, hueso, glándulas endocrinas (paratiroides, islotes pancreáticos, tiroides, médula suprarrenal, gónadas), cerebro, hígado y endotelios, en la mayoría de los casos, los datos experimentales sugieren que la regulación del CYP27B1 local escapa a los patrones clásicos de la isoforma renal y se debe a estímulos locales específicos del tejido. Es así como se ha descrito que la vitamina D parece influir tanto en el sistema inmune innato como en el adquirido con efectos complejos, que aún no están completamente dilucidados (figura 8).

Figura 8. Efectos pleiotrópicos del calcitriol sobre el sistema inmunológico y el sistema cardiovascular.



Fuente: Tomado de: Saponaro, F., Saba, A., & Zucchi, R. (2020). An update on vitamin D metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6573. <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>

La 1 α -hidroxilasa produce la hormona activa dentro de diferentes células del sistema inmune, donde ejerce efectos autocrinos y paracrinos. Un estudio muy reciente sobre genes diana de vitamina D evaluó y comparó todos los conjuntos de datos disponibles para todo el transcriptoma de monocitos humanos tratados con 1,25 (OH)₂D in vitro. Se identificaron 15 genes diana VDR con un papel fundamental potencial en la respuesta inmune y se clasificaron en tres grupos. El grupo 1 incluyó los genes CAMP, CD14, FN1 y TREM1, que tienen una expresión basal baja, pero son altamente inducibles después de la activación de 1,25 (OH)₂D / VDR y codifican proteínas involucradas en la respuesta inmediata a la infección. En general, los efectores de las vías de señalización LPS/TLR4 parecen estar codificados por estos genes. El grupo 2 incluye los genes LILRB4, LRRC25, MAPK13, SEMA6B, THBD y THEMIS2, que son necesarios en la respuesta general a la infección. El grupo 3 incluye ACVRL1, CD93, CEBPB, NINJ1, SRGN, genes involucrados en mecanismos de autoinmunidad a largo plazo, que no requieren la unión del ligando a VDR y probablemente estén involucrados en la regulación epigenómica⁽¹⁹⁰⁾, tanto los monocitos como los macrófagos expresan VDR, este último en niveles más altos que el primero. 1,25 (OH)₂D se ha demostrado que estimula la diferenciación y proliferación de monocitos, mientras que en los macrófagos activados el efecto general conduce a una respuesta inflamatoria

reducida. De hecho, 1,25 (OH)₂D estimula la producción de IL-10 (antiinflamatorio) y disminuye la liberación de efectores pro inflamatorios como IL-1 β , IL-6, factor de necrosis tumoral- α (TNF α), activador del receptor del ligando kappa-B del factor nuclear (RANKL) y ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Las vías de señalización propuestas para mediar el efecto antiinflamatorio incluyen: (A). regulación al alza de MAPK y MKP e inhibición de LPS/p38, (B). modulación del miembro de la superfamilia de tioesterasa 4, con posterior inhibición de COX2, (C). efecto antimicrobiano directo por inducción de péptido antimicrobiano de catelicidina (CAMP), (D). efecto antioxidante debido al aumento del glutatión reductasa (GR) con caída de especies reactivas de oxígeno ⁽¹⁹¹⁾. Por otro lado, la vitamina D inhibe el sistema inmune adquirido, principalmente reduciendo la expresión de MHC clase II y señalando moléculas en las células presentadoras de antígenos, disminuyendo la actividad de las células TH1 y TH17, y regulando al alza las células T reguladoras.

El resultado final es promover el fenotipo regulador y protector de las células T ⁽¹⁹²⁾. Desde una perspectiva clínica, la deficiencia de vitamina D está fuertemente asociada con un mayor riesgo de infecciones, desregulación del sistema inmunológico y enfermedades autoinmunes, lo cual recientemente adquirió una gran relevancia es la relación entre la hipovitaminosis D y las infecciones pulmonares. La concentración de vitamina D está inversamente relacionada con el riesgo de múltiples lesiones pulmonares neumonía adquirida en la comunidad, SDRA, sepsis, insuficiencia cardíaca y mortalidad por infecciones pulmonares ^(193,194,195), Un gran metanálisis reciente en más de 10,000 sujetos demostró que la suplementación con vitamina D tenía un papel protector en las infecciones respiratorias agudas, en adultos, ⁽¹⁹⁶⁾. Debido a estos hallazgos, muy recientemente se ha sugerido un papel importante para la vitamina D en el tratamiento o la prevención de COVID-19, en ausencia de tratamientos específicos, se requieren medidas de salud pública para caracterizar los factores de riesgo y prevenir la infección o la progresión de la enfermedad.

Entre los factores que podrían contribuir al desarrollo de COVID-19 grave, se propuso los niveles de vitamina D como un posible factor de riesgo, pero aún la evidencia es preliminar. En la actualidad, las siguientes observaciones sugieren un posible papel de la vitamina D en la reducción del riesgo de SARS-CoV-2, el brote estacional de COVID-19, que coincide con el nadir de los niveles de vitamina D, la asociación mencionada anteriormente entre la hipovitaminosis D y las infecciones pulmonares, el papel antiinflamatorio de la vitamina D que podría ser beneficioso contra la llamada "tormenta de citoquinas", que parece ser un actor fisiopatológico fundamental en la morbilidad y mortalidad por SARS-CoV2 ⁽¹⁹⁷⁾.

7. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio prospectivo, observacional y analítico, con el objetivo de establecer la correlación entre los niveles de vitamina D, la gravedad y el desenlace de los pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en una institución de tercer nivel de la ciudad de Neiva, realizado de la siguiente forma:

- Al ingreso a la institución y al establecerse el diagnóstico por el médico tratante, los autores explicaron clara y detallada, al paciente y/o su familiar la intención de inclusión en el estudio.
- Luego de la aceptación y firma de los respectivos consentimientos informados (consentimiento informado de aceptación para participación en el estudio y consentimiento informado para toma de muestras sanguíneas, 10 ml de sangre venosa)
- Se procedió a la toma de muestra, en un tubo rotulado con un número consecutivo que se correspondía con el número de cédula del paciente, al cual sólo tenía acceso el autor designado, la toma de muestra fue realizada por el personal de enfermería de la institución en el momento de la toma de muestra de los laboratorios de rutina, las muestras fueron salvaguardadas por los autores (residente de medicina interna), hasta su registro e ingreso para el procesamiento.
- A partir de la muestra sérica tomada, se realizó el análisis sérico del nivel de 25 hidroxil vitamina D y de paratohormona (PTH), hormona importante en el metabolismo del calcio, y que se correlaciona con alteraciones en los niveles de vitamina D, pero al no hacer parte del estudio rutinario de los pacientes con infección por SARS-Cov-2, los costos de los reactivos para su procesamiento, fueron cubiertos por cortesía del laboratorio clínico.
- El procesamiento de las muestras se llevó a cabo en el laboratorio clínico del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo, el cual cuenta con toda la capacidad estructural y calidad profesional, en donde se realizó un registro de las muestras procesadas, siempre salvaguardando la identidad de los pacientes y al

cual sólo tuvo acceso el autor principal.

- Finalmente se realizó el registro en una base de datos de Excel (Microsoft office 2019), desde donde se exportarán los datos para su respectivo análisis.

7.2 PERIODO DE ESTUDIO

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-COV -2, atendidos en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo, en el periodo de recolección de datos, comprendido entre el 01/10/2020 al 31/03/2021. Este proyecto inició en el mes de marzo del año 2020 y finalizó el mes de marzo del año 2022.

7.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad secundaria a infección por SARS-COV-2, con confirmación por laboratorio, hospitalizados en sala general o en unidad de cuidado intensivo, en el período de estudio establecido.

7.3.1 Criterios de inclusión

- Paciente hospitalizado.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de neumonía por SARS CoV 2, confirmado por RT-PCR en hisopado nasofaríngeo, que cumplieron la definición de caso. CIE 10: U07.1 COVID-19, virus identificado.
- Aceptación para participar en el estudio.

7.3.2 Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas
- Pacientes covid positivo, que ingresen por patologías diferentes a neumonía
- Pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica grado 3, 4 y 5
- Paciente con antecedente de enfermedad hepática child pugh A, B o C
- Pacientes con diagnóstico de linfomas y neoplasias hematológicas.
- Pacientes con diagnóstico de osteoporosis.
- Pacientes con suplencia de vitamina D.

7.3.3 Control de sesgos

- **Medición:** Todos los investigadores que aplicaron la encuesta manejaron los mismos conceptos de las variables a recolectar.
- **Selección:** Para la elección de los sujetos de estudio se emplearon adecuadamente los criterios de inclusión y exclusión a cada historia clínica.

7.3.4 **Técnicas y procedimientos para la recolección de la información.** La recolección de los datos se realizó mediante la revisión de historias clínicas y con una encuesta elaborada por los investigadores para ser aplicada a la muestra. La información se recopiló y la almacenó en una matriz creada en Microsoft Excel 2019 para su posterior análisis.

7.3.5 **Instrumento de recolección.** Teniendo en cuenta las variables definidas y su correspondiente operacionalización, se elaboró un instrumento de recolección de datos.

7.3.6 **Codificación y tabulación.** Para el adecuado análisis, se operacionalizaron las variables para el análisis respectivo; La información se recopiló en el programa Excel (Microsoft office 2019),

7.3.7 **Fuentes de información.** La información se obtuvo a partir de fuentes primaria y secundarias, con revisión de las historias clínicas complementado si era necesario con entrevista al paciente y/o familiar, en quienes cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio.

7.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Luego de la recolección de datos, organización, tabulación y codificación de las variables), se realizó el análisis en el programa estadístico *RStudio* y *SPSS V.25*.

El análisis en primera instancia fue univariado, en donde para las variables cuantitativas se establecieron medidas de tendencia central y de dispersión; para las variables cualitativas de escala nominal medidas de frecuencia.

Posterior al análisis descriptivo se realizó un análisis inferencial, definiendo en primer lugar la normalidad de las variables cuantitativas, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y así se determinaron los métodos paramétricos y no paramétricos, para proceder a la realización de métodos de comparación, asociación, correlación entre las variables y de regresión logística.

7.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR O CATEGORÍA	TIPO	NIVEL DE MEDICIÓN	ÍNDICE
Edad	Edad en años cumplidos del paciente	Años	Cuantitativa discreta	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Sexo	Sexo	Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Estrato socioeconómico	Nivel socioeconómico.	1,2,3,4,5,6.	Cualitativa	Ordinal	Porcentaje
Procedencia	Municipio de origen del paciente.	Municipio de origen del paciente.	Cualitativa	Ordinal	Porcentaje
Índice de masa corporal.	Razón matemática entre el peso y la talla del paciente.	Bajo peso: < 18,5 kg/mts ² Normo peso: 18,5-24,9 kg/mts ² Sobre peso: 25-29,9 kg/mts ² Obesidad grado I: 30 - 34,9 kg/mts ²	Cuantitativa discreta	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar

		Obesidad grado II: 35 – 39,9 kg/mts ² Obesidad grado III: > 40 kg/mts ²			
Comorbilidades	Diagnóstico previo de enfermedades crónicas.	Hipertensión arterial, Diabetes mellitus, falla cardiaca, EPOC, cáncer, inmunosupresión.	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Tabaquismo	Hábito de fumar.	Si No	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje
Uso de IECA/ ARA II.	Medicamentos antihipertensivos que actúan bloqueando a distinto nivel el sistema renina-angiotensina.	Si No	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje
Síntomas al ingreso	Manifestación clínica de la enfermedad.	Fiebre, tos, disnea, cefalea, anosmia, vómito, diarrea.	Cualitativa	Nominal	Porcentaje

Tiempo de evolución de los síntomas.	Número de días de evolución de los síntomas	Días	Cuantitativa discreta	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Calificación NEWS 2	Riesgo clínico	0: Bajo 1-4: bajo 3 en cualquier parámetro: bajo medio 5-6: medio 7 o más: alto	Cuantitativa discreta	Intervalo	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Lugar de hospitalización	Área de atención del paciente en el momento de la valoración.	UCI Hospitalización	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Frecuencia respiratoria	Frecuencia de respiraciones en un minuto	Numero de respiraciones en un minuto	Cuantitativa continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Presión arterial sistólica	Presión arterial sistólica.	< 90 mmhg > 90 mmhg	Cualitativa	Ordinal	Porcentaje
Gravedad	Grado de severidad de la Neumonía	Neumonía moderada Neumonía grave	Cualitativa	Ordinal	Porcentaje
Laboratorios: Hemograma (Leucocitos, neutrófilos, linfocitos,	Recuento de las células sanguíneas	cantidad de células x 10.3 por mmol/l	Cuantitativa continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación

Hemoglobina plaquetas)					estándar
Creatinina sérica	Valor absoluto de creatinina en sangre	cantidad en mg/dl	Cuantitativ a continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
nitrógeno ureico (BUN)	Valor absoluto de nitrógeno ureico en sangre	cantidad en mg/dl	Cuantitativ a continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Deshidrogen asa láctica (LDH)	Deshidroge nasa láctica en sangre	cantidad en mg/dl	Cuantitativ a continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Dímero D	Dímero D en sangre	cantidad en mg/dl	Cuantitativ a continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Ferritina	Ferritina en sangre	cantidad en mg/dl	Cuantitativ a continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Troponina I	Troponina I en sangre	cantidad en mg/dl	Cuantitativ a continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar

Proteína C reactiva (PCR)	Proteína C reactiva (PCR) en sangre	cantidad en mg/dl	Cuantitativa continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Calcio Colorimétrico	mg/dl.	cantidad en mg/dl	Cuantitativa continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Albúmina	gr/dl.	cantidad en gr/dl	Cuantitativa continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Calcio corregido por albúmina.	mg/dl.	cantidad en mg/dl	Cuantitativa continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
PAFI en Gases arteriales:	Presión arterial de oxígeno sobre la fracción inspirada de oxígeno en sangre arterial.	mmol/L	Cuantitativa continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Nivel de vitamina D	Nivel de vitamina D en sangre	ng/ml	Cuantitativa continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar

Nivel de PTH	Nivel de PTH sangre	pg/ml	Cuantitativa continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Días de estancia hospitalaria	Número de días desde el ingreso al egreso	Días	Cuantitativa continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Desenlace	Estado al egreso	Vivo Muerto	Cualitativa	Ordinal	Porcentaje

7.6 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

AÑO 2020.																																
MES/ ACTIVIDAD	MARZO /ABRIL				MAYO/ JUNIO				JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMB RE				DICIEMBRE			
SEMANA	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
REVISION BIBLIOGRAFICA	X	X	X	X																												
ELABORACION ANTEPROYECTO					X	X	X	X	X	X	X	X																				
PRESENTACION DEL ANTEPROYECTO													X	X	X	X	X	X														
PRUEBA PILOTO																	X	X														
RECOLECCION DATOS																					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AÑO 2021/2022.																																
MES/ ACTIVIDAD/	EN/FE B				MARZ O/ABR				MAY/J UN				JUL/AG O				SEPT/ OCT				NOV/DIC				ENE/ FEB				MARZO			
SEMANA	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4

RECOLECCION DATOS	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																							
ANALISIS DATOS										X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																													
ELABORACION INFORME FINAL																				X	X	X	X	X	X	X	X																					
ENTREGA Y PRESENTACION																																									X	X	X	X	X	X	X	X

7. 7 ENTIDADES PARTICIPANTES Y TIPO DE PARTICIPACIÓN

7.7.1 Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Institución donde se obtuvo la muestra de los pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión y donde se realizaron las pruebas de laboratorios solicitadas a los pacientes, incluyendo la vitamina D y Para hormona (PTH).

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, y en especial el servicio de laboratorio clínico, tendrán el respectivo reconocimiento dentro de la publicación del artículo de investigación que arroje el presente proyecto.

7.7.2 La Universidad Surcolombiana. Centro de estudios al cual pertenece el investigador principal, y co-investigadores, quienes llevaron a cabo la elaboración del proyecto y su respectivo análisis, al igual que la consecución de los kits para el procesamiento de las muestras para la medición de los niveles de vitamina D y Para hormona a los pacientes.

Las instituciones participantes, NO tienen ningún conflicto de interés con la industria farmacéutica o con organizaciones privadas, el propósito de este proyecto es generar conocimiento científico que beneficie a los pacientes y a las diferentes sociedades científicas de la ciudad de Neiva y del departamento del Huila como a nivel Nacional.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según la Resolución No.8430 de 1993, en su Artículo 11, menciona que la presente investigación es de riesgo mínimo: debido a que los estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios. Es importante resaltar que en el presente estudio tiene como pilar principal el Consentimiento informado, mediante el cual se les solicitó autorización a los pacientes para poder acceder a su historia clínica, a los datos que ella contiene y a la toma de muestra de sangre, respetando su autonomía de decidir de participar o no en el estudio. De igual forma, se va a proteger y defender los derechos de los pacientes al no ser publicados sus nombres y todos sus datos personales permanecerán en total confidencialidad por parte de los investigadores.

Ahora bien, es importante la seguridad del paciente, como se encuentra consignado en el consentimiento informado, la toma de la muestra de sangre para el procesamiento de los laboratorios se realizará por personal de enfermería entrenado, bajo el protocolo de toma de muestras que tiene establecido la Institución, siguiendo siempre la técnica de asepsia y antisepsia, disminuyendo de esta manera al máximo la presentación de eventos adversos

La participación en el estudio no tiene ningún costo para el paciente y sus resultados servirán de guía para los diferentes profesionales e instituciones de salud en el manejo adecuado de los pacientes covid 19, reduciendo de esta manera las diferentes complicaciones de niveles deficientes o insuficientes de vitamina D, lográndose de esta manera brindar al paciente un manejo integral y oportuno de su enfermedad.

Los investigadores se acogen a los principios bioéticos de autonomía, confidencialidad, beneficencia y no maleficencia. Se realizará una retroalimentación con los datos encontrados en el estudio a la institución encargada de prestar los servicios de salud y la comunidad científica del área de la salud. El protocolo de investigación fue sometido a evaluación por parte del comité de Bioética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, obteniendo el acta de aprobación respectiva para su ejecución.

9. RESULTADOS

Se incluyeron 160 pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-COV 2 atendidos en una institución de tercer nivel del sur de Colombia, entre el 01 octubre del año 2020 y el 31 de marzo del año 2021.

Los pacientes fueron clasificados según la severidad de presentación de la enfermedad divididos en 80 pacientes con neumonía moderada y 80 pacientes descritos como casos graves según la presencia de choque, disfunción de múltiples órganos o requerimiento de soporte ventilatorio mecánico invasivo desde su ingreso.

La mayoría fue del sexo masculino (70,62%) y de los estratos socioeconómico 1 y 2 (93,75%). La media de edad fue de 60 años con una desviación estándar de 15,6 años, valor mínimo de 25 años y valor máximo de 92 años, principalmente de la ciudad de Neiva en el departamento del Huila en el 70,15 % de los casos (tabla 2).

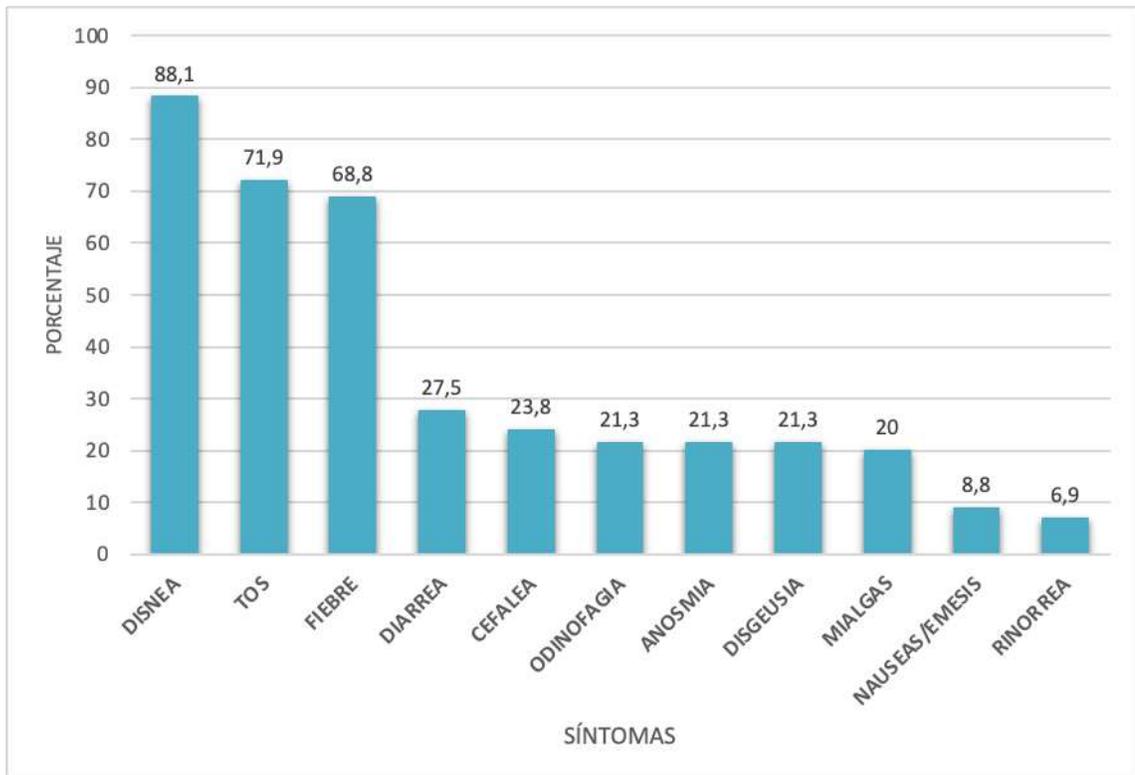
Tabla 2. Características sociodemográficas y de desenlace de pacientes con infección por SARSCoV2.

<i>DATOS</i>	<i>Total N= 160</i>
SEXO	
<i>Masculino</i>	113 (70,62)
<i>Femenino</i>	47 (29,38)
ESTRATO SOCIOECONÓMICO	
<i>Uno</i>	78 (48,75)
<i>Dos</i>	72 (45,00)
<i>Tres</i>	10 (6,25)
EDAD (años)	
<i>Media, (σ)</i>	60,6 (15,607)

PROCEDENCIA	
<i>Aipe- Huila</i>	1(0,6)
<i>Algeciras- Huila</i>	9(5,6)
<i>Baraya- Huila</i>	3 (1,9)
<i>Bogotá-Cund</i>	1 (0,6)
<i>Campoalegre-Huila</i>	5 (3,1)
<i>Colombia-Huila</i>	2 (1,3)
<i>El Hobo-Huila</i>	2 (1,3)
<i>Florencia-Caq</i>	1 (0,6)
<i>Hobo- Huila</i>	1 (0,6)
<i>Ibagué-Tol</i>	1 (0,6)
<i>Isnos- Huila</i>	2 (1,3)
<i>La plata- Huila</i>	2 (1,3)
<i>Natagaima-Tol</i>	1 (0,6)
<i>Neiva-Huila</i>	112 (70,1)
<i>Palermo- Huila</i>	2 (1,3)
<i>Pitalito- Huila</i>	5 (3,1)
<i>Rivera- Huila</i>	4 (2,5)
<i>San Agustín – Huila</i>	1 (0,6)
<i>Tello – Huila</i>	2 (1,3)
<i>Teruel- Huila</i>	2 (1,3)
<i>Villavieja- Huila</i>	1 (0,6)
<hr/>	
TOTAL	160
<hr/>	

Aproximadamente uno de cada cinco pacientes presentó anosmia, cefalea, diarrea, disgeusia, mialgia y odinofagia. La fiebre (68,75%), la tos (71,87%) y la disnea (88,12%) fueron los síntomas más frecuentemente reportados (Grafica 1), con una o una mediana de duración de 8 días (RIQ 5,0 –10), (tabla 6).

Grafica 1. Distribución de los principales síntomas de los pacientes con diagnóstico de neumonía por el virus SARSCoV2.



Según la estratificación del riesgo de deterioro clínico al ingreso, basado en la escala NEWS 2, el valor más frecuentemente reportado fue de 6 o más puntos en el 16,3% de los casos, de los cuales el 4,4% falleció. En segundo lugar, el 13,1% de los pacientes tuvo un puntaje de 2 puntos y en el 10,6% fue 5 puntos, estableciéndose asociación estadísticamente significativa entre los valores de la escala y morir en este grupo de pacientes, $p=0,002$. (Grafica 2), (tabla 3 y 4).

Grafica 2. Distribución según la calificación NEWS 2 al ingreso y la frecuencia de pacientes fallecidos.

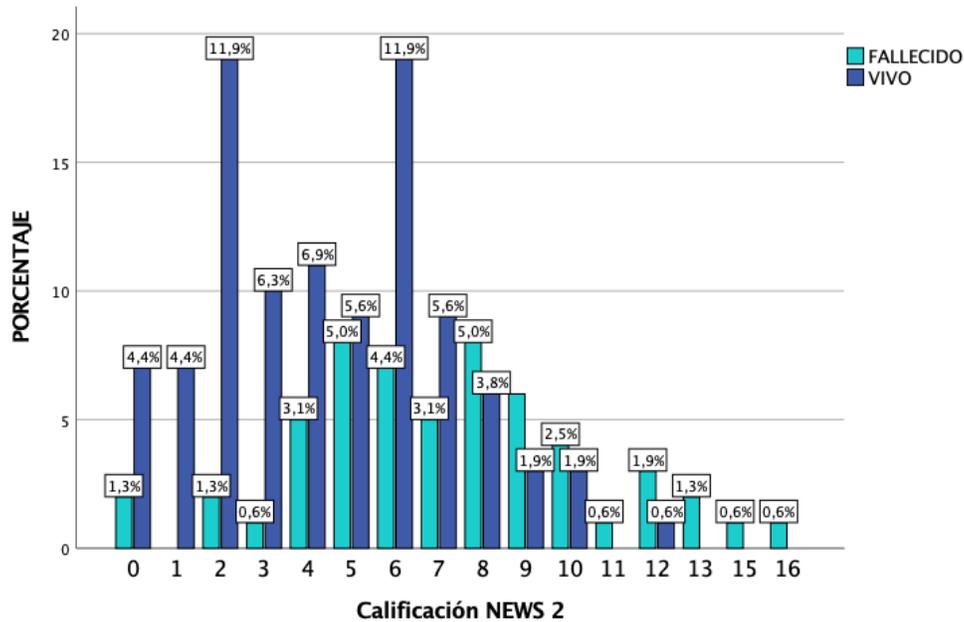


Tabla 3. Distribución según la calificación NEWS 2 al ingreso y el desenlace de los pacientes.

CALIFICACIÓN NEWS 2	FALLECIDO	VIVO	TOTAL
0	2 (1,3%)	7(4,4%)	9 (5,6%)
1	0	7(4,4%)	7(4,4%)
2	2 (1,3%)	19 (11,9%)	21(13,1%)
3	1 (0,6%)	10 (6,3%)	11 (6,9%)
4	5 (3,1%)	11 (6,9%)	16 (10,0%)
5	8 (5,0%)	9 (5,6%)	17 (10,6%)

6	7(4,4%)	19 (11,9%)	26 (16,3%)
7	5 (3,1%)	9 (5,6%)	14 (8,8%)
8	8 (5,0%)	6 (3,8%)	14 (8,8%)
9	6 (3,8%)	3(1,9%)	9 (5,6%)
10	4 (2,5%)	3(1,9%)	7(4,4%)
11	1 (0,6%)	0	1 (0,6%)
12	3(1,9%)	1 (0,6%)	4 (2,5%)
13	2 (1,3%)	0	2 (1,3%)
15	1 (0,6%)	0	1 (0,6%)
16	1 (0,6%)	0	1 (0,6%)
<i>Total</i>	56	104	160

Tabla 4. Prueba de chi-cuadrado entre la escala NEWS 2 al ingreso y el desenlace de los pacientes.

Pruebas de chi-cuadrado	de	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado Pearson	de	36,178 ^a	15	0,002
Razón verosimilitud	de	41,178	15	0,000
Asociación lineal por lineal		28,101	1	0,000
N de casos válidos		160		

En cuanto a las características clínicas, la mediana de la frecuencia respiratoria fue de 23 respiraciones por minuto, con una mediana de PAFI de 201.1 (RIQ: 116,5 – 305,6), en donde en el 70,62% de los pacientes este parámetro fue menor a 300. Según la necesidad de oxígeno suplementario la mayoría requirió máscara de no re inhalación en un 39,4%, seguido de la necesidad de ventilación mecánica en el 34,4%, en menor proporción se indicó oxígeno por cánula nasal en un 26,3%. Se pudo evidenciar que en 7 de los pacientes que a su ingreso se registró uso de máscara de no re inhalación rápidamente progresaron a falla ventilatoria con necesidad de ventilación mecánica (tabla 5).

Tabla 5. Características clínicas, respiratorias y clasificación del riesgo en pacientes infectados por SARSCoV2 (n=160).

<i>DATOS</i>	<i>Total n= 160</i>
FRECUENCIA RESPIRATORIA (por minuto) <i>Mediana (R.I)</i>	23 (20 – 27)
PAFI <i>Mediana (R.I)</i>	201.1 (116,5 – 305,6)
RELACIÓN PaO ₂ / FIO ₂	
< 300	113 (70,62)
> 300	47 (29,38)
OXÍGENO SUPLEMENTARIO AL INGRESO	
<i>Cánula nasal</i>	42 (26,25)
<i>Máscara no reinhalación</i>	63 (39,38)
<i>Ventilación mecánica</i>	55 (34,37)
VENTILACIÓN MECÁNICA	
<i>Si</i>	62 (38,75)
<i>No</i>	98 (61,25)
RIESGO NEW2	
<i>Bajo</i>	9 (5,62)
<i>Bajo medio</i>	55 (34,37)
<i>Medio</i>	43 (26,87)
<i>Alto</i>	53 (33,12)

CURB65	
<i>0 – 1 punto – bajo riesgo</i>	103 (64,37)
<i>2 – 4 puntos – riesgo intermedio</i>	55 (34,37)
<i>5 puntos – Alto riesgo</i>	2 (1,25)

La mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 28,9 kg/mts² (RIQ: 16,6- 56,2), el tiempo de evolución de los síntomas fue de 8 días (RIQ: 1-15 días), con una mediana de duración de los días de estancia hospitalaria de 12 días (RIQ: 1- 60) (tabla 6).

Tabla 6. Medidas de tendencia central y de distribución para las variables edad, IMC, Tiempo de evolución de los síntomas, duración de la estancia hospitalaria (n=160).

Estadísticos		Edad (años)	IMC (kg/mts ²)	Tiempo de evolución de los síntomas (días)	Tiempo de duración de la estancia (días)
N	Válido	160	160	160	160
	Perdidos	0	0	0	0
Media		60,6	29,430	7,99	15,95
Mediana		61	28,995	8,00	12,00
Desviación estándar		15,607	5,7524	3,597	11,552
Varianza		243,582	33,091	12,937	133,444
Rango		67	39,6	14	59
Mínimo		25	16,6	1	1
Máximo		92	56,2	15	60
Percentiles	25	50	25,710	5,00	8,00

50	61	28,995	8,00	12,00
75	73	32,003	10,00	20,75

Se analizó la distribución de cada una de las variables paraclínicas, teniendo en cuenta los exámenes de apoyo que se recomienda realizar a los pacientes con diagnóstico de infección por SARS-Cov-2, clasificadas como variables cuantitativas y previa realización de pruebas de normalidad para establecer la distribución de cada una de ellas (tabla 7). En el caso del hemograma se determinó una mediana de leucocitos de 9755 células por mm³, (RIQ: 7307,50-13795), para los neutrófilos de 8230 células por mm³, (RIQ: 5640– 11670), linfocitos de 795 células por mm³ (RIQ 580 - 1112,5), hemoglobina de 14,1 gr/dl (RIQ: 12,32-15,10), con una mediana del índice neutrófilos/linfocitos de 10,57 (RIQ: 5,64-15,74) y un recuento plaquetario 276,500 (RIQ: 204250 - 345750), (tabla 8).

Tabla 7. Pruebas de normalidad para las variables cuantitativas.

Pruebas de normalidad	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
EDAD	0,058	160	0,200*	0,982	160	0,037
IMC	0,106	160	0,000	0,938	160	0,000
Leucocitos (mm ³)	0,100	160	0,001	0,938	160	0,000
Linfocitos (mm ³)	0,134	160	0,000	0,881	160	0,000
Neutrófilos (mm ³)	0,093	160	0,002	0,931	160	0,000
Índice neutrófilos / linfocitos	0,187	160	0,000	0,765	160	0,000
Hemoglobina (mg/dl)	0,106	160	0,000	0,964	160	0,000
Recuento de plaquetas (× 10 ⁹ / L)	0,105	160	0,000	0,915	160	0,000
Dímero D (ng / mL)	0,346	160	0,000	0,386	160	0,000

Ferritina (ng / mL)	0,250	160	0,000	0,407	160	0,000
LDH	0,143	160	0,000	0,658	160	0,000
BUN	0,222	160	0,000	0,712	160	0,000
sCr	0,436	160	0,000	0,090	160	0,000
GFR-MDRD-4 (ml / min / 1,73 m ²)	0,042	160	0,200*	0,991	160	0,441
Proteína C reactiva (mg / dl)	0,144	160	0,000	0,731	160	0,000
Albúmina (gr/dl)	0,048	160	0,200*	0,988	160	0,215
Calcio colorimétrico (mg/dl)	0,088	160	0,005	0,838	160	0,000
Calcio corregido (mg / dL)	0,175	160	0,000	0,670	160	0,000
25OHD (ng / mL)	0,082	160	0,011	0,982	160	0,039
PTH (pg / mL)	0,232	160	0,000	0,616	160	0,000
Duración de la estancia (días)	0,155	160	0,000	0,868	160	0,000

Tabla 8. Medidas de tendencia central y de distribución de los paraclínicos en pacientes con diagnóstico de neumonía por el virus SARSCoV2.

		Leucocitos (mm ³)	Linfocitos (mm ³)	Neutrófilos (mm ³)	Hemoglobina (mg/dl)	Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Índice neutrófilos / linfocitos	Relación PaO ₂ / FIO ₂
N	Válido	160	160	160	160	160	160	160
	Perdidos	0	0	0	0	0	0	0
	Media	10720,75	923,13	9173,56	13,631	287418,75	13,51	215,797
	Mediana	9755,00	795,00	8230,00	14,100	276500,00	10,57	201,050
	Desv. Desviación	4918,277	507,098	4841,235	2,1402	11150,811	12,055	114,2004
	Varianza	2418,975	2578,664	234352,638	4,581	12665,094	145,324	13041,727
	Rango	28880	2970	28620	11,6	550000	93	529,0
	Mínimo	2060	260	1360	6,4	116000	1	49,0
	Máximo	30940	3230	29980	18,0	666000	94	578,0
P	25	7307,50	580,00	5640,00	12,325	204250,00	5,64	115,500
e	50	9755,00	795,00	8230,00	14,100	276500,00	10,57	201,050
r	75	13795,00	1112,50	11670,00	15,100	345750,00	15,74	307,200
c								
e								
n								
til								
e								
s								

La mediana del valor de dímero D fue de 751 ng/ml, (RIQ: 415– 1751), para la ferritina fue de 984,3 ng / ml (RIQ: 567,1-1849,0) y para la LDH fue de 377,0, (RIQ: 301,50-484,5). En lo relacionado con la función renal la mediana de nitrógeno ureico

fue de 18,35 mg / dl (RIQ: 13,95-24,90) y para la creatinina sérica una mediana de 1,01 mg / dl (RIQ: 0,85-1,28) con una media de tasa de filtración glomerular de 72,45 ml / min / 1,73 m² con una desviación estándar de 26,15. Finalmente se incluyó la proteína C reactiva con una mediana de 10,22 mg / dl, (RIQ: 5,64-17,93), (tabla 9).

Tabla 9. Medidas de tendencia central y de distribución de los paraclínicos en pacientes con diagnóstico de neumonía por el virus SARSCoV2.

		Dímero D (ng / mL)	Ferritina (ng / mL)	LDH	BUN (mg / dl)	sCr (mg / dl)	GFR-MDRD-4 (ml / min / 1,73 m ²)	Proteína C reactiva (mg / dl)
N	Válidos	160	160	160	160	160	160	160
	Perdidos	0	0	0	0	0	0	0
Media		2727,86	1391,09	406,42	23,078	1,217	72,452	13,173
Mediana		751,00	984,30	377,00	18,350	1,010	74,440	10,220
Desv. Desviación		6610,182	1993,988	154,614	16,7294	0,6651	26,1504	12,2962
Varianza		43694502,132	3975986,402	23905,528	279,873	0,442	683,843	151,196
Rango		55213	23295	803	102,1	4,4	126,2	112,6
Mínimo		100	44	146	4,9	0,6	11,8	,2
Máximo		55313	23339	949	107,0	5,0	138,0	112,7
Percentiles	25	415,00	567,10	301,50	13,950	0,855	55,358	5,640
	50	751,00	984,30	377,00	18,350	1,010	74,440	10,220

75	1751,2	1849,0	484,5	24,90	1,280	91,400	17,930
	5	0	0	0			

La mediana de la 25 hidrox vitamina D fue de 24,62 ng/ml (RIQ: 19,718 - 31,915) y para la paratohormona (PTH) de 50,0 pg/ml (RIQ: 32,1- 88,8). El valor de albúmina tuvo un promedio de 3,04 gr/dl con una desviación estándar de 0,56 mg/dl. La mediana del calcio colorimétrico fue de 8,505 (RIQ: 8,1-8,8) y para el calcio corregido fue de 9,20 (RIQ: 8,9- 9,4) (tabla 10,11).

Tabla 10. Medidas de tendencia central y de distribución de los paraclínicos en pacientes con diagnóstico de neumonía por el virus SARSCoV2.

		Albúmina (gr/dl)	Calcio colorimétrico (mg/dl)	Calcio corregido (mg / dL)	25 OHD (ng / mL),	PTH (pg / mL)
N	Válidos	160	160	160	160	160
	Perdidos	0	0	0	0	0
Media		3,049	8,488	9,253	25,595	77,639
Mediana		3,010	8,505	9,200	24,620	50,000
Desv. Desviación		0,5686	0,7622	0,7172	8,8289	86,6837
Varianza		0,323	0,581	0,514	77,950	7514,063
Rango		2,9	7,7	8,1	49,2	683,9
Mínimo		1,4	6,4	7,6	3,5	7,2
Máximo		4,2	14,0	15,7	52,7	691,1
Percentiles	25	2,643	8,100	8,963	19,718	32,150
	50	3,010	8,505	9,200	24,620	50,000
	75	3,450	8,878	9,470	31,915	88,822

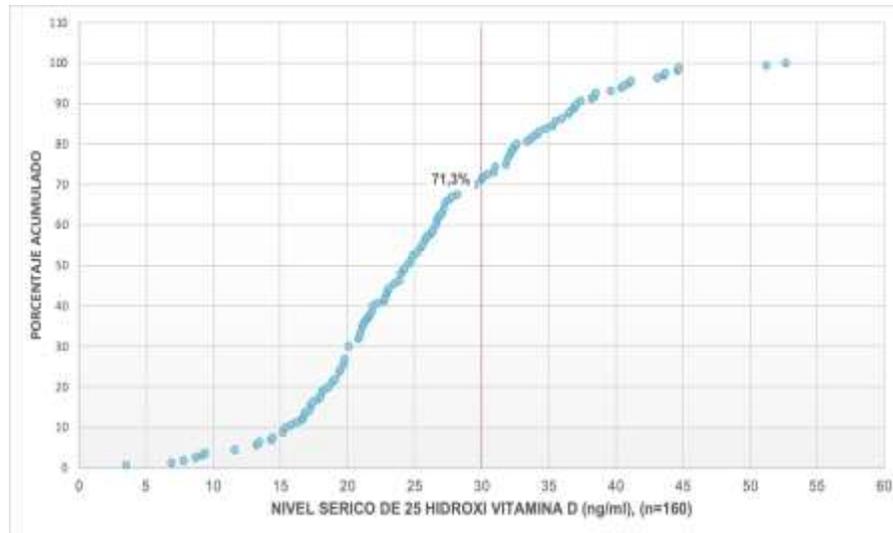
Tabla 11. Características paraclínicas de los pacientes infectados por el virus SARSCoV2 (n=160).

<i>DATOS</i>	<i>Total n= 160</i>
LEUCOCITOS <i>Mediana (R.I)</i>	9755 (7322 – 13605)
LINFOCITOS <i>Mediana (R.I)</i>	795 (580 – 1097,5)
NEUTRÓFILOS <i>Mediana (R.I) (R.I)</i>	8230 (5660 – 11650)
ÍNDICE NEUTRÓFILOS - LINFOCITOS <i>Mediana (R.I)</i>	10,56 (5,79 – 15,65)
HEMOGLOBINA <i>Mediana (R.I)</i>	14,10 (12,38 – 15,10)
PLAQUETAS <i>Mediana (R.I)</i>	276500 (204750 – 345250)
DÍMERO D <i>Mediana (R.I)</i>	751 (417 – 1710)
FERRITINA <i>Mediana (R.I)</i>	984,30 (567,70 – 1846,50)
HS TROPONINA <i>Mediana (R.I)</i>	0,13 (0,10 – 0,21)
BUN <i>Mediana (R.I)</i>	18,35 (14,05 – 24,70)
sCR <i>Mediana (R.I)</i>	1,01 (0,87 – 1,28)

GFR-MDRD-4 (ml / min / 1,73 m 2) <i>Media, (σ)</i>	72,452 (26,1504)
Proteína C reactiva <i>Mediana (R.I)</i>	10,27 (5,67 – 17,70)
ALBÚMINA <i>Media, (σ)</i>	3,049 (0,5686)
CALCIO <i>Mediana (R.I)</i>	8,50 (8,10 – 8,87)
CALCIO CORREGIDO <i>Mediana (R.I)</i>	9,20 (8,97 – 9,47)
VITAMINA D <i>Mediana (R.I)</i>	24,62 (19,73 – 31,86)
PARATOHORMONA <i>Mediana (R.I)</i>	50,0 (32,41 – 88,53)

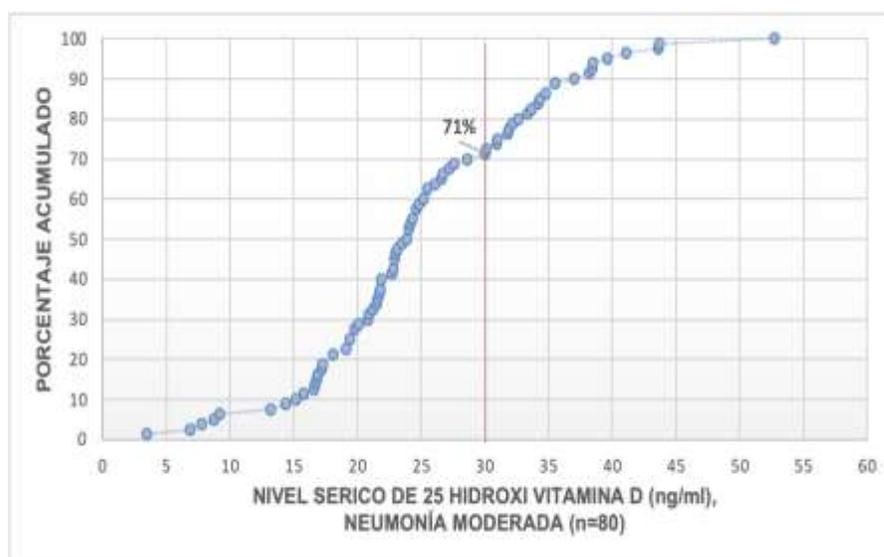
De los 160 pacientes incluidos en el estudio, en el 71,3% se registró un valor de 25 hidroxí vitamina D inferior al óptimo establecido como menor de 30 ng/ml independientemente de la severidad o el desenlace (Grafica 3).

Grafica 3. Porcentaje acumulado según los niveles de vitamina D en los pacientes incluidos en el estudio. (n=160).



Al discriminar el análisis por subgrupos de severidad de la neumonía por SARS-COV-2, el 71 % con diagnóstico de infección moderada y en el 72,5% con infección grave registraron valores subóptimos de 25 hidroxivitamina D (Grafica 4 y 5).

Grafica 4. Porcentaje acumulado según los niveles de vitamina D en los pacientes con neumonía moderada. (n=80).

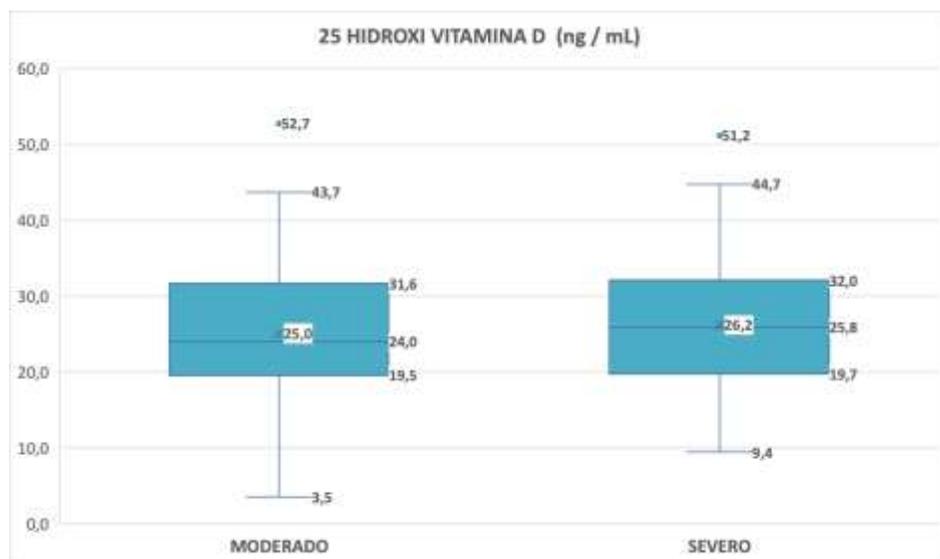


Grafica 5. Porcentaje acumulado según los niveles de vitamina D en los pacientes con neumonía grave. (n=80).



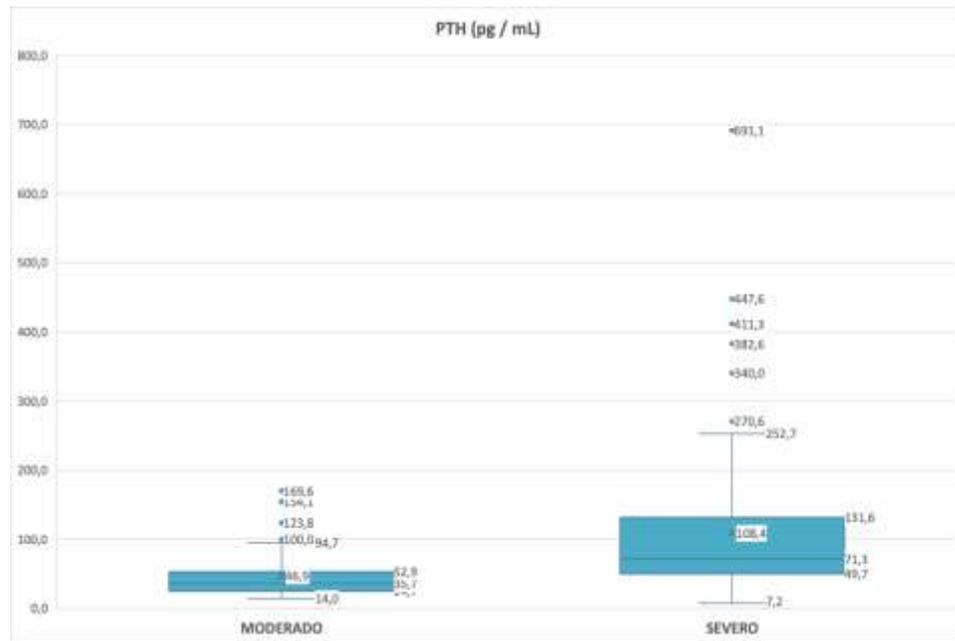
Al comparar el comportamiento de las medidas de tendencia central y de dispersión teniendo en cuenta la distribución no normal para la 25 hidroxivitamina D, la mediana de los pacientes clasificados como neumonía moderada fue inferior 24 ng/ml, (RIQ:19,5-31,60), comparado con los pacientes clasificados como neumonía severa 25,8 ng/ml (RIQ:19,7- 32,0) (Grafica 6, tabla 15).

Grafica 6. Diagrama de cajas entre los niveles de 25 hidroxivitamina D y la distribución según la severidad de los pacientes (n=160).



Al analizar el comportamiento de la paratohormona, la mediana para el grupo con diagnóstico de neumonía moderada fue de 35,65 pg/ml (RIQ: 24,7- 52,9) y de 71,35 pg/ml (RIQ: 49,7- 131,6) en los pacientes con neumonía severa, notándose valores mayores en este último grupo que desplazan la media a 108,43 pg/ml (Grafica 7, tabla 15).

Grafica 7. Diagrama de cajas entre los niveles de PTH y la distribución según la severidad de los pacientes (n=160).



Mediante un diagrama de dispersión simple se analizó el comportamiento simultáneo las variables, niveles de 25 hidroxí vitamina D, definida en el eje X (independiente) y la PTH en el eje Y (dependiente) lo que demuestra en la gráfica de dispersión valores que se alejan de una relación lineal, estableciéndose una correlación inversa y débil entre las variables, es decir a menor nivel de vitamina D la PTH tiende a aumentar con un valor estadísticamente significativo. (p= 0,049) (Grafica 8, tabla 12).

Grafica 8. Gráfica de dispersión entre los niveles de vitamina D y PTH de los pacientes incluidos en el estudio (n=160).



Tabla 12. Correlación entre el nivel de vitamina D la PTH para el total de la muestra (n=160).

Correlaciones		25OHD (ng / mL),	PTH (pg / mL)
Rho Spearman	de 25OHD (ng / mL),	de 1,000	- 0,150
	Coeficiente correlación	.	0,049
	Sig. (bilateral)	160	160
	N	de -0,150	1,000
	PTH (pg / mL)	Coeficiente correlación	de -0,150
	Coeficiente correlación	de -0,150	1,000
	Sig. (bilateral)	0,049	.
	N	160	160

Al hacer el análisis por subgrupos según la severidad, la correlación de la 25 hidrox vitamina D y la PTH en los pacientes con neumonía moderada, se observan valores

más cercanos a la relación lineal, pero con una correlación inversa y moderada, con un valor estadísticamente significativo ($p=0,011$), (Grafica 9, tabla 13).

Grafica 9. Grafica de dispersión entre los niveles de vitamina D y PTH de los pacientes con diagnóstico de neumonía moderada ($n=80$).

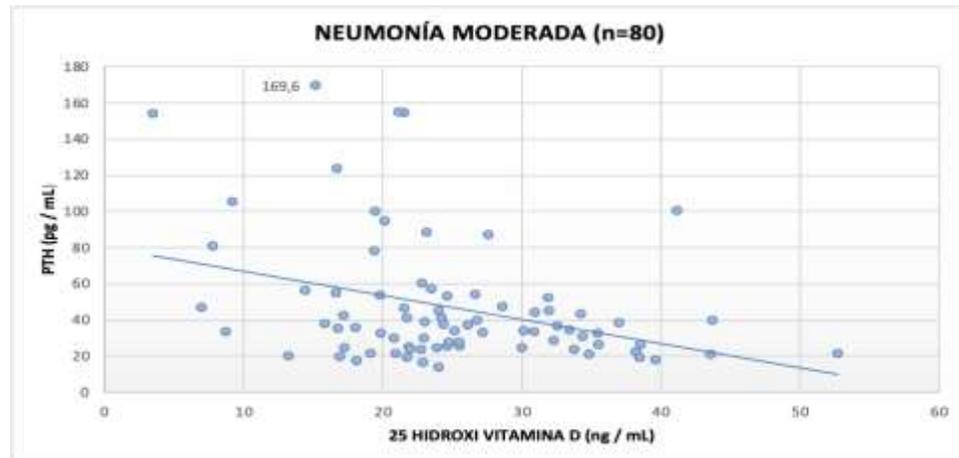


Tabla 13. Correlación entre el nivel de vitamina D la PTH en los pacientes con diagnóstico de neumonía moderada ($n=80$).

Correlaciones		25 OH D (ng / mL),	PTH (pg / mL)
Rho de Spearman	de 25OHD (ng / mL),	de 1,000	-0,282*
	Coefficiente correlación	.	0,011
	Sig. (bilateral)	80	80
	N	80	80
	PTH (pg / mL)	de -0,282*	1,000
	Coefficiente correlación	0,011	.
	Sig. (bilateral)	80	80
	N	80	80

En el grupo de pacientes con neumonía severa, hay datos muy alejados de la distribución lineal, con un valor de correlación inversa y muy débil, entre el nivel de vitamina D y la PTH sin valor de significancia estadística ($p= 0,838$) (Grafica 10, tabla 14).

Grafica 10. Grafica de dispersión entre los niveles de vitamina D y PTH de los pacientes con diagnóstico de neumonía severa (n=80).

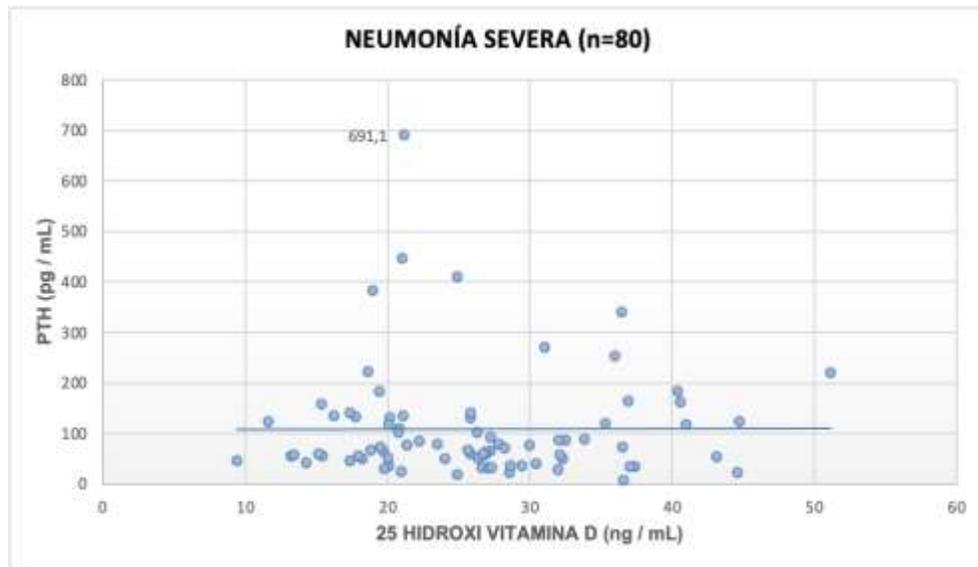


Tabla 14. Correlación entre el nivel de vitamina D la PTH en los pacientes con diagnóstico de neumonía severa (n=80).

Correlaciones		25OHD (ng / mL),	PTH (pg / mL)
Rho de Spearman	de 25OHD (ng / mL),	de 1,000	-0,023
		Sig. (bilateral)	. 0,838
		N	80 80
	PTH (pg / mL)	de -0,023	1,000
		Sig. (bilateral)	0,838 .

N	80	80
---	----	----

Se discriminó además el comportamiento de la 25 hidroxí vitamina D, la necesidad de ventilación mecánica y el desenlace encontrando que para todos los grupos la mediana estuvo por debajo de los niveles óptimos, principalmente en los pacientes fallecidos sin requerimiento de soporte ventilatorio mecánico con una mediana de 18,7 ng/ml y de 21,1 ng/ml en los pacientes con necesidad de ventilación mecánica (Grafica 11).

Grafica 11. Diagrama de cajas agrupado según los niveles de 25 hidroxí vitamina D (ng / ml), el requerimiento de ventilación mecánica y el desenlace de la enfermedad (n=160).

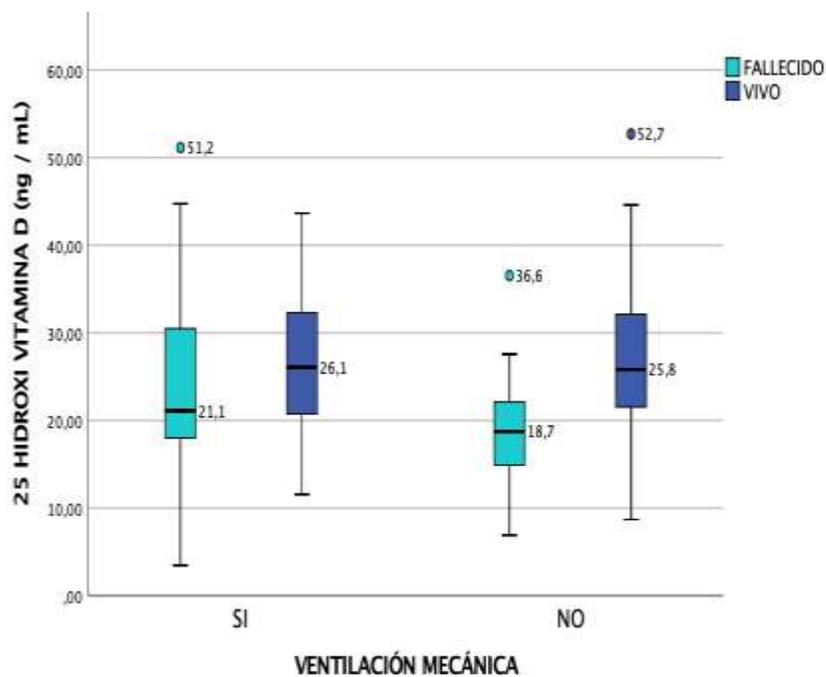


Tabla 15. Medidas de tendencia central y de dispersión del nivel de vitamina D, la PTH y el IMC de los pacientes según la severidad de la neumonía por SARS COV2 (n=160).

<i>Estadísticos</i>	<i>NEUMONÍA MODERADA</i>			<i>NEUMONÍA GRAVE</i>			
		25OHD (ng / mL)	PTH (pg / mL)	IMC	25OHD (ng / mL)	PTH (pg / mL)	IMC
N	Válido	80	80	80	80	80	80
	Perdidos	0	0	0	0	0	0
Media		25,0288	46,8500	28,2224	26,1638	108,4300	30,6399
Mediana		24,000	35,6500	27,6800	25,8500	71,3500	29,4000
Desv. Desviación		9,03536	34,41323	4,58723	8,63883	109,63045	6,52425
Varianza		81,638	1184,270	21,043	74,629	12018,835	42,566
Rango		49,20	155,60	23,86	41,80	683,90	39,55
Mínimo		3,50	14,00	18,36	9,40	7,20	16,64
Máximo		52,70	169,60	42,22	51,20	691,10	56,19
Percentiles	25	19,5000	24,7000	25,0300	19,7000	49,7000	26,2925
	50	23,9500	35,6500	27,6800	25,8500	71,3500	29,4000
	75	31,6000	52,9250	30,9700	32,0500	131,6250	34,2500

Adicional entre los niveles de 25 hidrox vitamina D (ng/ml) y el índice de masa corporal (IMC), la gráfica de dispersión muestra valores alejados de la distribución lineal, con una prueba de correlación de Spearman positiva muy débil (0,089), sin significancia estadística (0,264), al igual que para la distribución según el valor de PTH (pg/ml) y su correlación con el IMC negativa muy débil (-0,022) y sin significar estadística (0,786) (Grafica 12, tabla 16).

Grafica 12. Grafica de dispersión entre los niveles de 25 hidrox vitamina D y el IMC de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS CoV 2 (n=160).

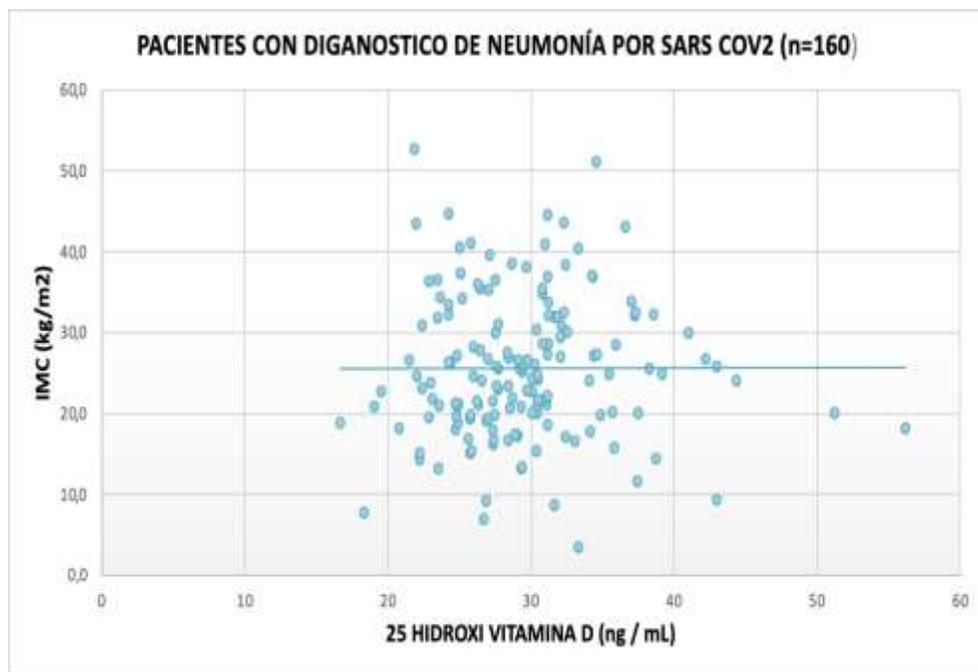


Tabla 16. Correlación entre el nivel de 25 hidroxí vitamina D, la paratohormona (PTH) y el IMC en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS COV2 (n=160).

Correlaciones		IMC	25OHD (ng / mL)	PTH (pg / mL)
Rho de Spearman	de IMC	Coeficiente de correlación	de 1,000	0,089
		Sig. (bilateral)	.	0,264
		N	160	160
	25OHD (ng / mL)	Coeficiente de correlación	de 0,089	1,000
		Sig. (bilateral)	0,264	.
		N	160	160
	PTH (pg / mL)	Coeficiente de correlación	de -0,022	-0,150
		Sig. (bilateral)	0,786	0,058
		N	160	160

Se estableció como fue el comportamiento según el IMC, los niveles de 25 hidroxí vitamina D y la severidad de la enfermedad, en donde para los pacientes con neumonía moderada, se observaron datos alejados de la curva de distribución lineal, con una correlación positiva muy débil de 0,050, y sin ser estadísticamente significativos, $p= 0,65$ (Grafica 13, tabla 17).

Grafica 13. Grafica de dispersión entre los niveles de vitamina D y el IMC de los pacientes con diagnóstico de neumonía moderada (n=80).

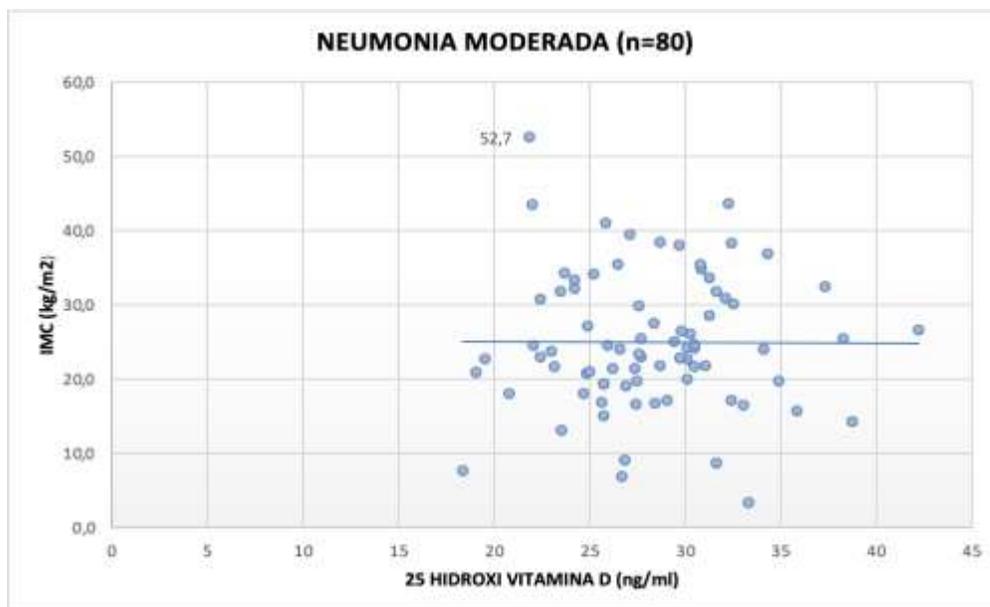


Tabla 17. Correlación entre el nivel de 25 hidroxí vitamina D, la paratohormona (PTH) y el IMC en los pacientes con diagnóstico de neumonía moderada (n=80).

Correlaciones		25OHD (ng / mL),	PTH (pg / mL)	IMC	
Rho de Spearman	de 25OHD (ng / mL),	Coeficiente de correlación	1,000	-0,282*	0,050
		Sig. (bilateral)	.	0,011	0,658
		N	80	80	80
	PTH (pg / mL)	Coeficiente de correlación	-0,282*	1,000	0,005
		Sig. (bilateral)	0,011	.	0,963
		N	80	80	80
	IMC	Coeficiente de correlación	0,050	0,005	1,000

Sig. (bilateral)	0,658	0,963	.
N	80	80	80

En el caso del grupo de neumonía grave, entre el valor de vitamina D y el IMC no hubo una distribución lineal, la correlación fue débilmente positiva 0,098, pero con un valor estadísticamente significativo de 0,038. (Grafica 14, tabla 18).

Grafica 14. Grafica de dispersión entre los niveles de vitamina D y el IMC de los pacientes con diagnóstico de neumonía grave (n=80).

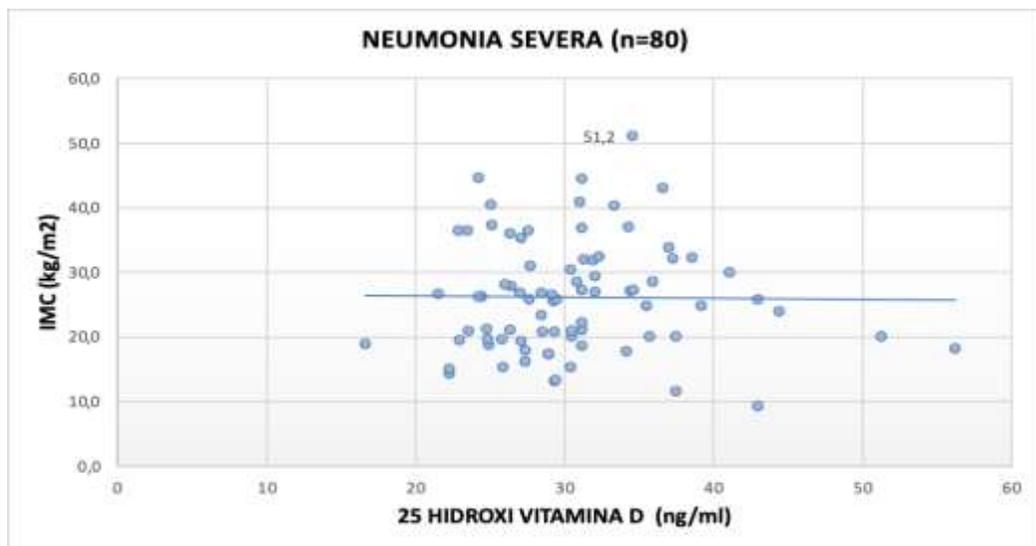


Tabla 18. Correlación entre el nivel de 25 hidroxí vitamina D y el IMC en los pacientes con diagnóstico de neumonía grave (n=80).

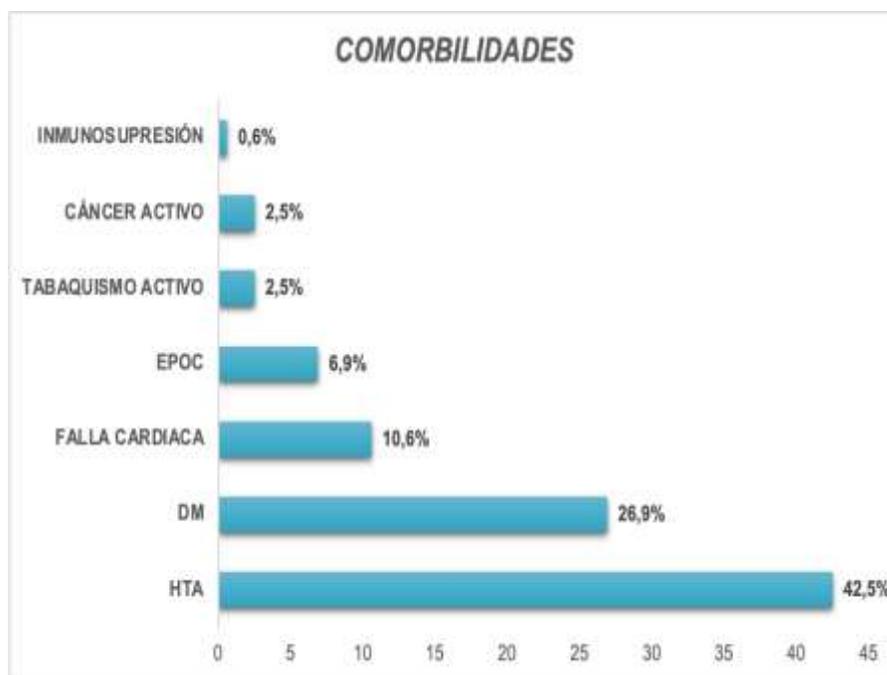
Correlaciones		25OHD (ng / mL),	PTH (pg / mL)	IMC	
Rho Spearman	de 25OHD (ng / mL),	Coeficiente de correlación	de 1,000	-0,023	0,098
		Sig. (bilateral)	.	0,838	0,385
		N	80	80	80
	PTH (pg / mL)	Coeficiente de correlación	de -0,023	1,000	-0,187
		Sig. (bilateral)	0,838	.	0,098
		N	80	80	80
	IMC	Coeficiente de correlación	de 0,098	-0,187	1,000
		Sig. (bilateral)	0,038	0,058	.
		N	80	80	80

Tabla 19. Medidas de tendencia central y de dispersión del nivel de vitamina D, la PTH y el IMC de los pacientes según el desenlace (n=160).

<i>Estadísticos</i>		<i>VIVO</i>			<i>FALLECIDO</i>		
		25OHD (ng / mL)	PTH (pg / mL)	IMC	25OHD (ng / mL)	PTH (pg / mL)	IMC
N	Válido	104	104	104	56	56	56
	Perdidos	56	56	56	104	104	104
Media		23,9098	72,3450	23,3089	28,7241	87,4695	23,3828
Mediana		22,8400	41,2850	23,2300	28,0100	60,2450	23,1540
Desv. Desviación		8,96845	91,60749	,49806	7,70575	76,51980	,32860
Varianza		80,433	8391,932	,248	59,379	5855,281	,108
Rango		49,22	683,92	4,92	29,36	423,00	,89
Mínimo		3,48	7,18	19,05	15,38	24,60	23,10
Máximo		52,70	691,10	23,97	44,74	447,60	23,99
Percentiles	25	18,6775	25,4125	23,1300	21,7200	39,7925	23,1223
	50	22,8400	41,2850	23,2300	28,0100	60,2450	23,1540
	75	27,2900	75,1550	23,5675	35,4100	113,3375	23,7875

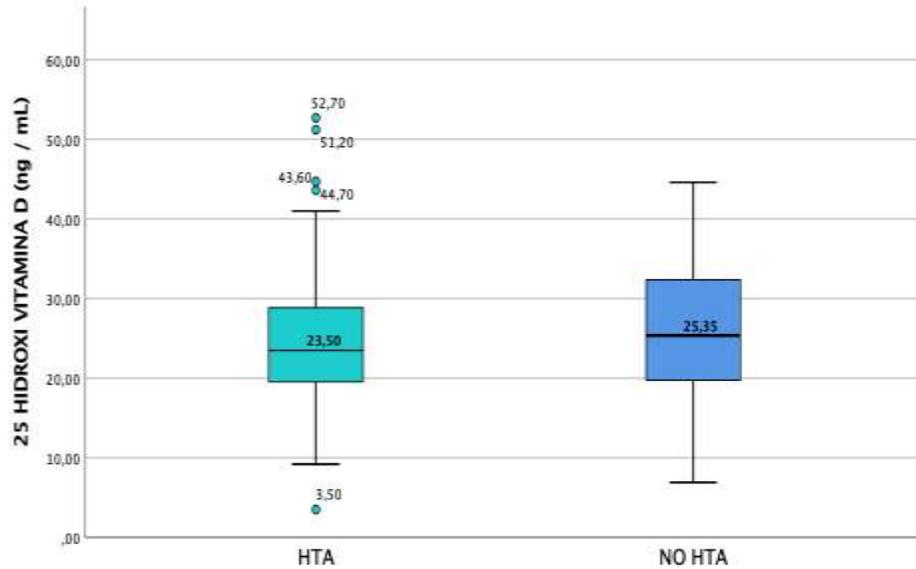
Se analizó la presencia de comorbilidades encontrando que en el 46,3% de los pacientes no se describieron antecedentes previos. La comorbilidad más frecuentemente reportada fue la hipertensión arterial en 68 pacientes (42,5%), seguida de la diabetes mellitus en el 26,87%, la falla cardiaca en el 10,6% y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el 6,9%. En menor proporción se registró tabaquismo (2,5%), cáncer activo (2,5%) e inmunosupresión (0,6%) (Grafica 15).

Grafica 15. Distribución de pacientes infectados por virus SARSCoV2 según la presencia de comorbilidades (n=160).



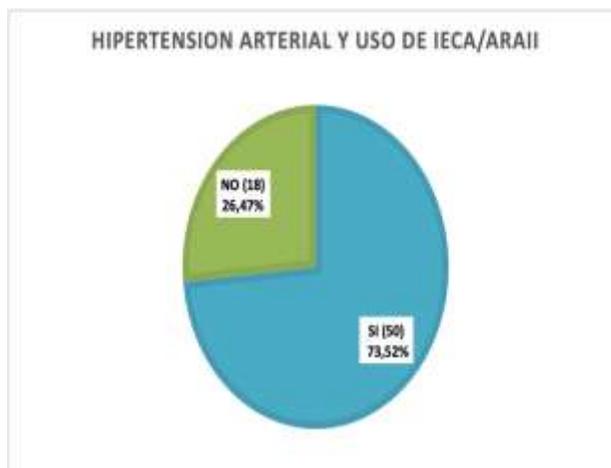
Para cada una de las comorbilidades se discriminó el comportamiento de la mediana de los niveles de 25 hidroxí vitamina D, encontrando en los pacientes hipertensos una mediana de 23,5 ng/ml que fue inferior a los pacientes que no eran hipertensos con mediana de 25,35 ng/ml (Grafica 16).

Grafica 16. Diagrama de cajas según los niveles de 25 hidroxí vitamina D (ng / ml), y antecedente de hipertensión arterial (n=160).



De los 68 pacientes hipertensos, el 73,52% señaló del uso de IECA/ARA II, el 26,47% restante negó el uso previo de estos medicamentos (Grafica 17).

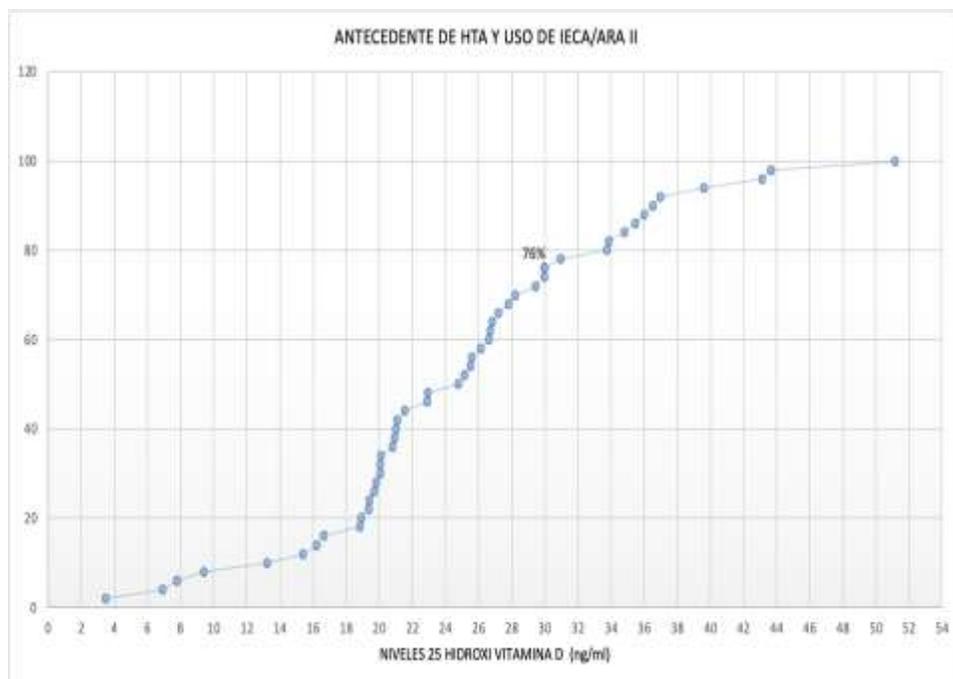
Grafica 17. Distribución según el uso de IECA/ARA II, en los pacientes con antecedente de hipertensión arterial (n=68).



Del total de pacientes con uso previo de IECA y ARA II, el 76% presentó un valor de 25 hidroxí vitamina D inferior a 30 ng/ml, con una mediana de 24,9 ng/ml (RI: 19,63 - 30,23), similar a la mediana de aquellos pacientes que no incluían estos medicamentos dentro de su tratamiento (Me = 24,94 ng/ml), (RIQ: 19,3-32,9) de los cuales el 61,1% presentó valores su óptimos de 25 hidroxí vitamina D. (Grafica 18, tabla 20).

En cuanto a la PTH en los pacientes hipertensos con uso de IECA y ARA II, la mediana fue de 53,89 pg/ml (RIQ: 33,79-83,09) y para aquellos que no registraron estos medicamentos la mediana fue de 46,62 (RIQ: 27,82 - 121,30), siendo en este último grupo menor y con un rango intercostal más amplio (Grafica 11, tabla 20).

Grafica 18. Diagrama de distribución de los niveles de 25 hidroxí vitamina D (ng / ml) en los pacientes hipertensos con uso de IECA y ARA II.



Grafica 19. Diagrama de distribución de los niveles de 25 hidroxí vitamina D (ng / ml) en los pacientes hipertensos sin uso de IECA y ARA II

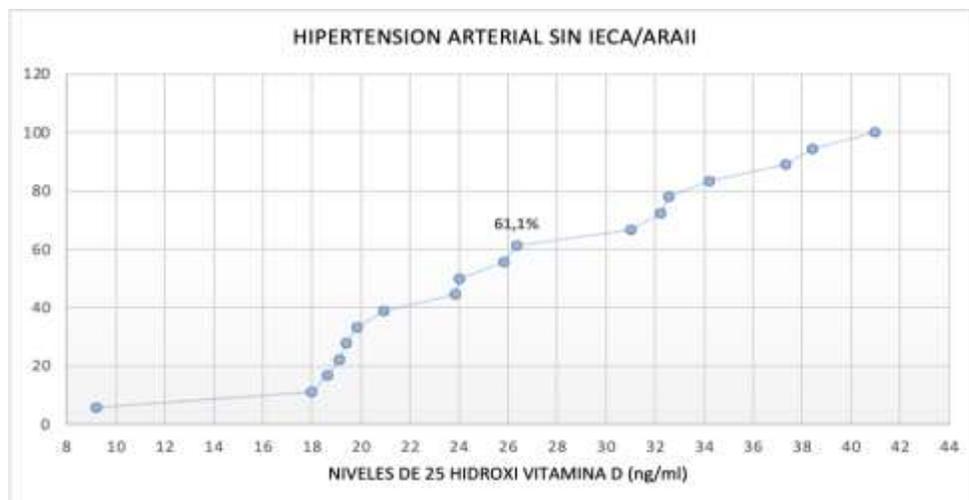


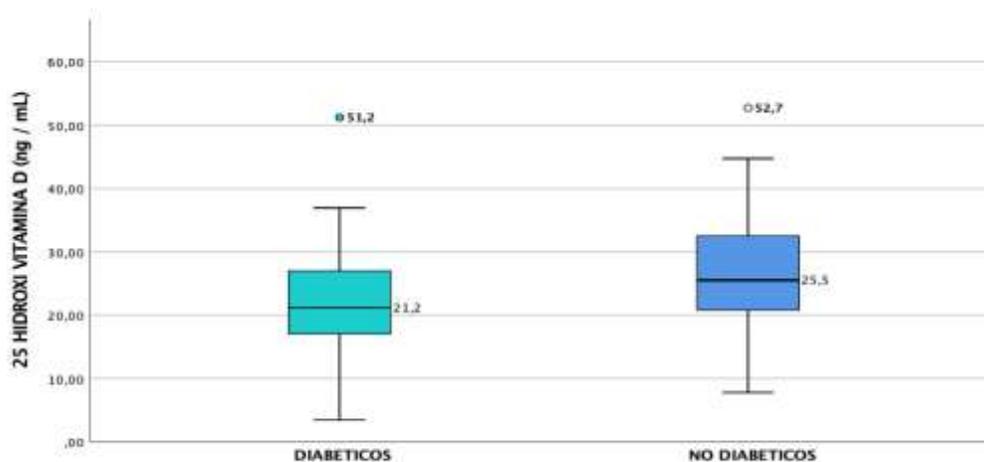
Tabla 20. Medidas de tendencia central y de distribución para las variable niveles de vitamina 25 hidroxí vitamina D y PTH en pacientes hipertensos según el antecedente farmacológico de uso de IECA/ARA II.

ANTECEDENTE DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL					
USO DE IECA O ARA II.			SIN IECA/ARA II		
Estadísticos		25OHD (ng / mL),	PTH (pg / mL)	25OHD (ng / mL),	PTH (pg / mL)
N	Válido	50	50	18	18
	Perdidos	0	0	0	0
Media		25,0488	79,2062	26,2239	80,7761
Mediana		24,9650	53,8950	24,9400	46,6200
Desv. Desviación		9,61486	84,69939	8,55802	75,88930
Varianza		92,445	7173,987	73,240	5759,186
Rango		47,67	440,42	31,79	251,19

Mínimo		3,48	7,18	9,20	19,41
Máximo		51,15	447,60	40,99	270,60
Percentiles	25	19,6375	33,7975	19,3475	27,8250
	50	24,9650	53,8950	24,9400	46,6200
	75	30,2325	83,0975	32,9675	121,3000

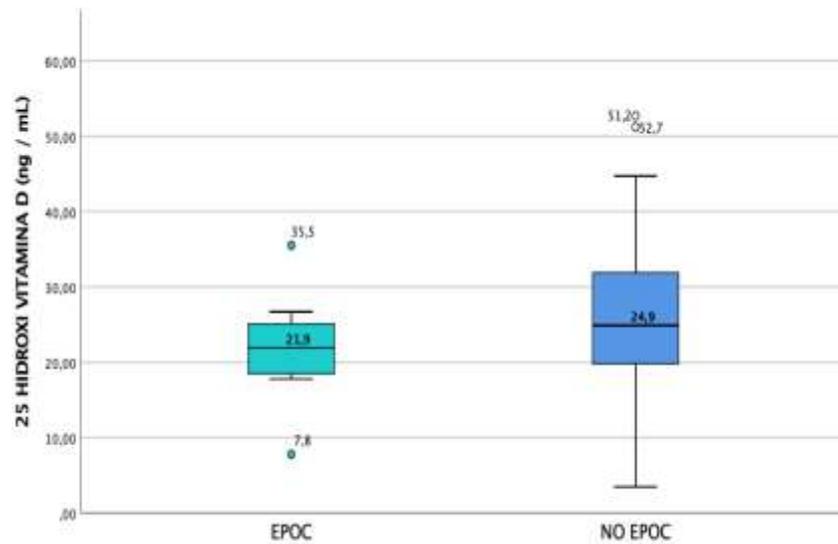
En lo relacionado con los pacientes diabéticos, la mediana de los niveles de 25 hidroxil vitamina D fue de 21,2 ng/ml, inferior al 25,5 ng/ml de los no diabéticos (Grafica 20),

Grafica 20. Diagrama de cajas según los niveles de 25 hidroxil vitamina D (ng/ml) y antecedente de diabetes mellitus (n=160).

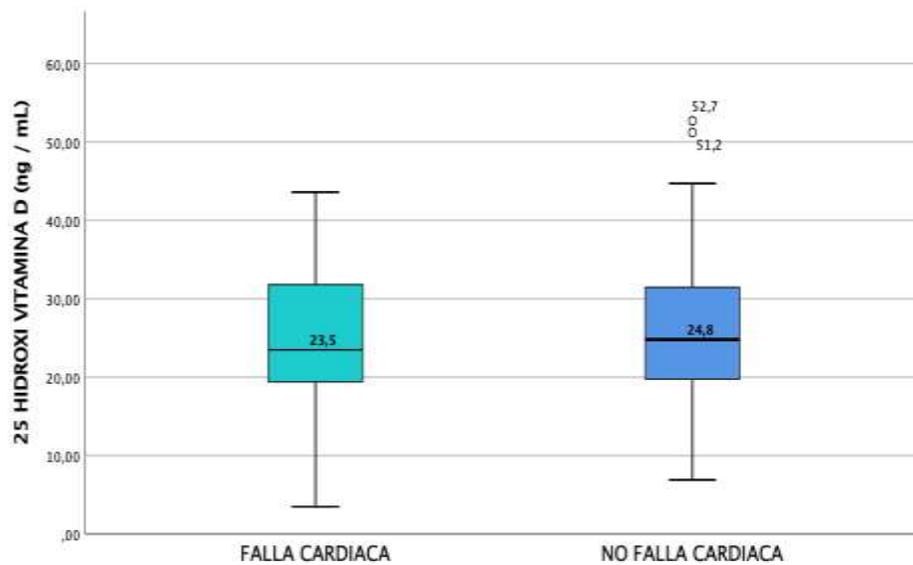


En el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en el subgrupo que registró este antecedente la mediana fue de 21,9 ng/ml valor inferior a los que no tenía este antecedente (Grafica 21), datos similares a lo analizado en los pacientes con falla cardiaca (Me= 23,5 ng/ml), en donde la mediana de 25 hidroxil vitamina D fue inferior comparado con los pacientes sin este antecedente (Me=24,8 ng/ml) (Grafica 22).

Grafica 21. Diagrama de cajas según los niveles de 25 hidroxí vitamina D (ng / ml) y antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n=160).

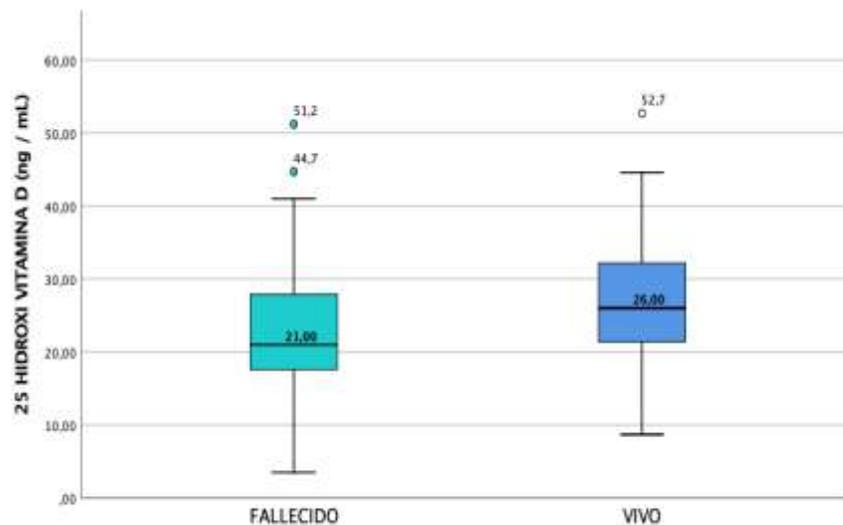


Grafica 22. Diagrama de cajas según los niveles de 25 hidroxí vitamina D (ng / ml) y antecedente de falla cardíaca (n=160).



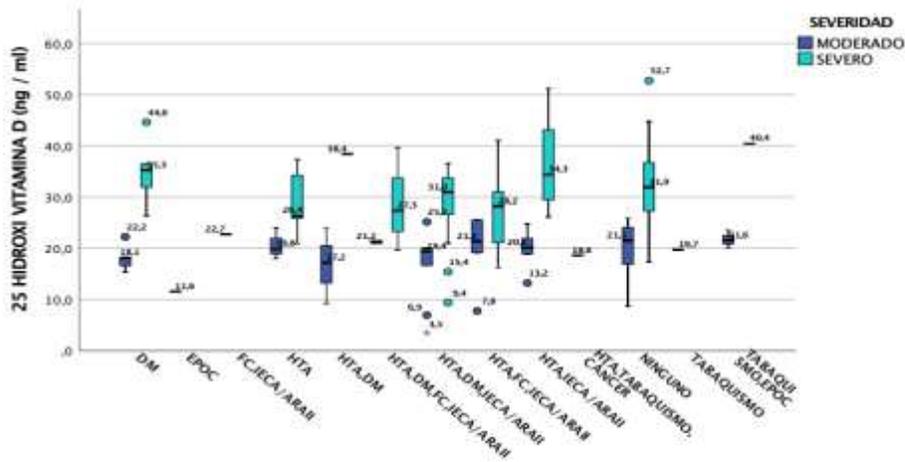
En cuanto al nivel de vitamina D en el grupo de pacientes fallecidos, la mediana fue de 21 ng/ml, inferior a lo encontrado en los pacientes vivos al egreso, con una mediana de 26 ng/ml (Grafica 23).

Grafica 23. Diagrama de cajas según los niveles de 25 hidroxí vitamina D (ng / ml) y el desenlace (n=160).



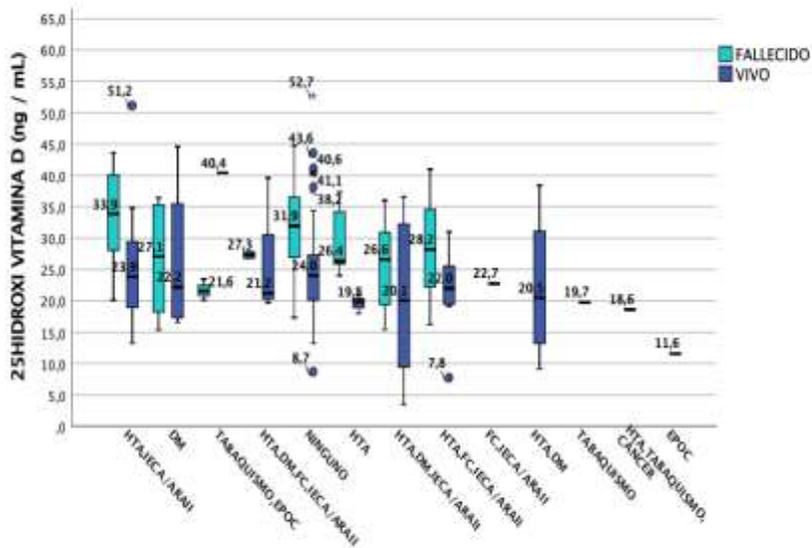
En resumen, para todos los subgrupos el nivel de 25 hidroxí vitamina D fue inferior al óptimo, principalmente en los pacientes con neumonía moderada, pero con antecedentes patológicos, predominando en la enfermedad obstructiva crónica (Me 11,6 ng/ml), la diabetes mellitus (Me 18,1 ng/ml), y la hipertensión arterial (Me 19,8 ng/ml) (Grafica 24).

Grafica 24. Diagrama de cajas agrupado según los niveles de 25 hidroxí vitamina D (ng / ml), las comorbilidades y la severidad (n=160).



Según el desenlace, en los pacientes que fallecieron se obtuvo valores de mediana superiores para todas las combinaciones de antecedentes, comparados con los pacientes vivos al egreso (Grafica 25).

Grafica 25. Diagrama de cajas agrupado según los niveles de 25 hidroxí vitamina D (ng / ml), las comorbilidades y el desenlace (n=160).



Al analizar la distribución según la severidad de presentación del cuadro clínico y las comorbilidades, en el 22,5% que no tenían antecedentes patológicos la presentación fue grave, seguido del 5% de los pacientes con la combinación de hipertensión arterial, diabetes mellitus y uso de IECA y ARA II y del 4,4% que tenían como único la diabetes mellitus (Grafica 26).

No se estableció relación estadísticamente significativa entre las comorbilidades y la severidad de presentación del cuadro clínico ($p=0,254$) (Tabla 21).

Grafica 26. Relación entre los diferentes comorbilidades y la severidad del cuadro clínico.

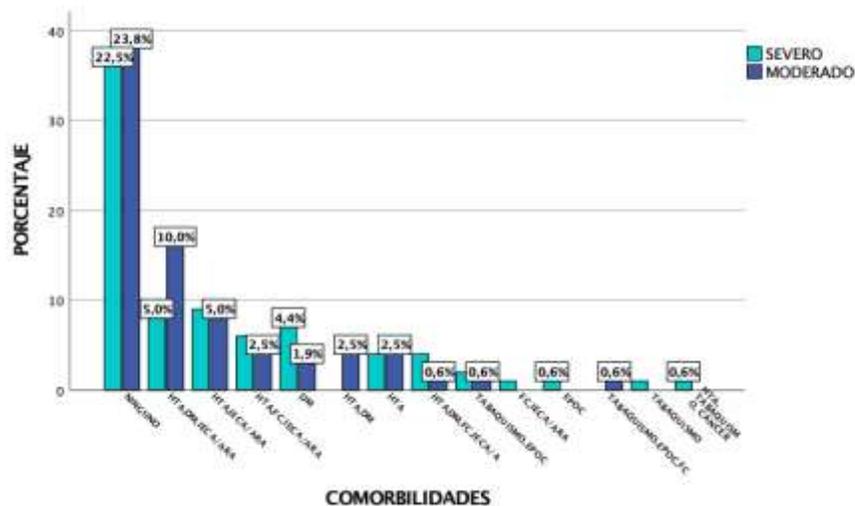


Tabla 21. Prueba de chi-cuadrado entre diferentes comorbilidades y la severidad del cuadro clínico.

Pruebas de chi-cuadrado	de	chi-Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado Pearson	de	15,913 ^a	13	0,254
Razón de verosimilitud		19,624	13	0,105
N de casos válidos		160		

En los pacientes fallecidos, el 13,8% no reportó ningún antecedente, seguido del 6,3% en los que se registró la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y uso de IECA Y ARA II pero sin confirmarse asociación estadística entre estas variables ($p= 0,433$). (Grafica 27 y tabla 22).

Grafica 27. Distribución según las diferentes comorbilidades y el desenlace de los pacientes (n=160).

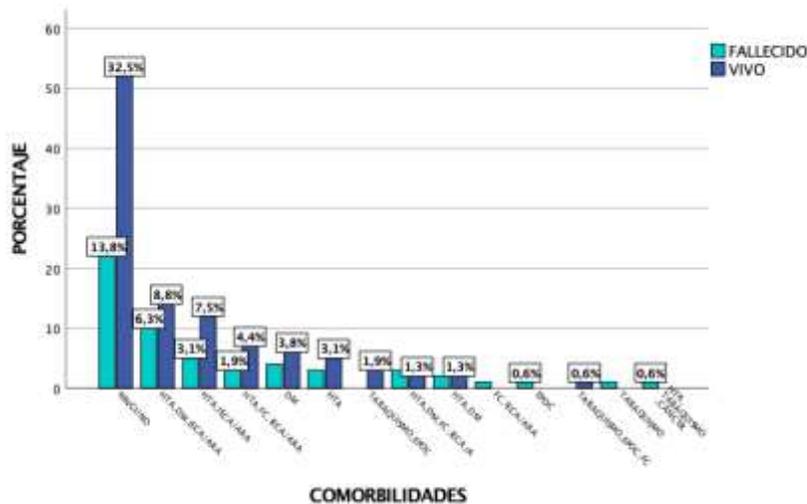
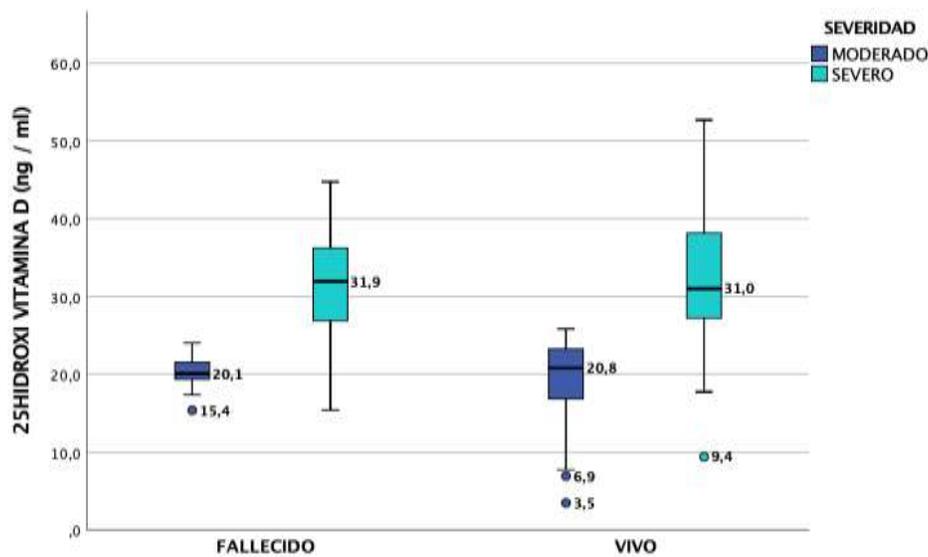


Tabla 22. Prueba de chi-cuadrado entre diferentes comorbilidades y el desenlace de los pacientes.

Pruebas de chi-cuadrado	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,199 ^a	13	0,433
Razón de verosimilitud	15,380	13	0,284
N de casos válidos	160		

En cuanto a la relación entre la severidad de la neumonía y el desenlace, los pacientes con neumonía moderada y que fallecieron presentaron una mediana de 20,1ng/ml, comparado con los pacientes con neumonía moderada reportados como vivos al egreso con una mediana de 20,8ng/ml (Grafica 28).

Grafica 28. Diagrama de cajas agrupado según los niveles de 25 hidroxí vitamina D (ng / ml), la severidad y el desenlace (n=160).



Se analizó la asociación entre la severidad y el desenlace de la enfermedad, encontrando que del total de pacientes incluidos en el estudio 56 se reportaron fallecidos y 104 como vivos al egreso; de los pacientes fallecidos el 23, 21% tenían diagnóstico de neumonía moderada y el 76,79% de neumonía grave. De los pacientes reportados como vivos el 64,42% pertenecían al grupo de neumonía moderada y el 35,5% se clasificó como neumonía grave (tabla 21) con un valor de chi cuadrado de 0,00 el cual es estadísticamente significativo, estableciéndose asociación entre las variables (tabla 23, tabla 24, Grafica 29).

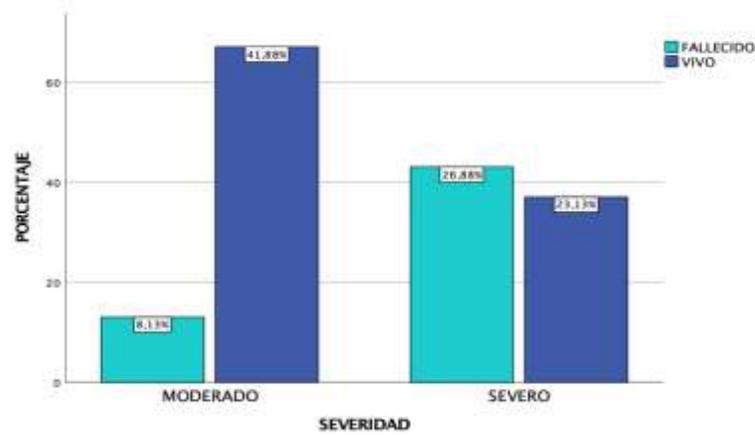
Tabla 23. Distribución según la severidad de neumonía por SARSCov2 y el desenlace de los pacientes (n=160).

DESENLACE	NEUMONÍA MODERADA	NEUMONÍA SEVERA	TOTAL
<i>FALLECIDO</i>	13 (23,21%)	43 (76,79%)	56
<i>VIVO</i>	67 (64,42%)	37 (35,58%)	104
TOTAL	80	80	160

Tabla 24. Prueba de chi-cuadrado entre la severidad de la enfermedad y el desenlace.

Pruebas de chi-cuadrado	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado Pearson	24,725 ^a	1	0,000
Corrección continuidad	23,104	1	0,000
Razón verosimilitud	25,723	1	0,000
Prueba exacta de Fisher			
N de casos válidos	160		

Grafica 29. Distribución según la severidad de la enfermedad y el desenlace.



Se determinó mediante la prueba no paramétrica U Mann - Withney para muestras independientes, con valores de significancia estadística ($p=0,00$), que no existen diferencias entre los grupos de severidad y el desenlace dependiente de los niveles de vitamina D, al rechazar la hipótesis nula (tabla 25).

Tabla 25. Prueba de hipótesis entre los niveles de 25 hidroxí vitamina D, la severidad y el desenlace en pacientes infectados por el virus SARSCov2.

RESUMEN DE LA HIPÓTESIS.			
Hipótesis nula.	Prueba	Sig.	Decisión.
Distribución de 25 OHD (ng/ml), es la misma en las categorías de SEVERIDAD.	Prueba de U Mann - Withney para muestras independientes.	0,00	Rechazar la hipótesis nula.
Distribución de 25 OHD (ng/ml), es la misma en las categorías de DESENLACE.	Prueba de U Mann - Withney para muestras independientes.	0,00	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. Nivel de significación es de 0,05.

Mediante el análisis multivariado se establecieron factores asociados a la disminución de la 25 hidrox vitamina D clasificado como insuficiencia y deficiencia de la siguiente forma.

Los pacientes que presentaron déficit de vitamina D fueron mayores (mediana = 65 años) comparado con lo que presentaron niveles óptimos (mediana = 57 años) siendo estadísticamente significativo ($p = 0,01$). La disminución y el déficit de vitamina D se presentó más frecuente en mujeres que en hombres siendo estadísticamente significativo. No se observaron diferencias significativas según estrato socioeconómico e índice de masa corporal (tabla 26).

Respecto a las variables de frecuencia respiratoria, PAFI, oxígeno suplementario y el requerimiento de ventilación mecánica, no se encontró asociación con disminución de vitamina D. El riesgo de paciente según escalas NEWS2 y CURB65 tampoco presentaron diferencias significativas (tabla 27).

Tabla 26. Sexo, estrato socioeconómico, edad e IMC en pacientes infectados por SARSCov2 según nivel de vitamina D.

DATOS	Normal N= 46	<i>p</i>	Insuficiencia N= 68	<i>p</i>	Deficiencia N= 43	<i>p</i>
SEXO	8 (13,39)	Re	48 (70,59)	Re	26 (60,47)	Re
Femenino	38 (82,61)	f.	20 (29,41)	f.	17 (39,53)	f.
Masculino		0,0		0,1		0,0
		3		5		2
ESTRATO SOCIOECONÓMICO	17 (36,96)	Re	39 (57,35)	Re	19 (44,19)	Re
Uno	26 (56,52)	f.	26 (38,23)	f.	20 (46,51)	f.
Dos	3 (6,52)	0,0	3 (4,41)	0,0	4 (9,30)	0,5
Tres		7		5		0
		0,6		0,3		1,0
		9		8		0

EDAD (años) <i>Mediana (R.I)</i>	57,0 (43,25 – 69,25)	0,0 6	62,5 (49,75 – 72,25)	0,2 7	65,0 (57,5 – 76)	0,0 1
IMC <i>Mediana (R.I)</i>	30,58 (25,13 – 32,27)	0,5 8	29,35 (26,28 – 31,12)	0,7 2	27,34 (25,67 – 31,38)	0,3 6

Tabla 27. Características clínicas y respiratorias de pacientes infectados por el virus SARSCov2 según niveles de vitamina D.

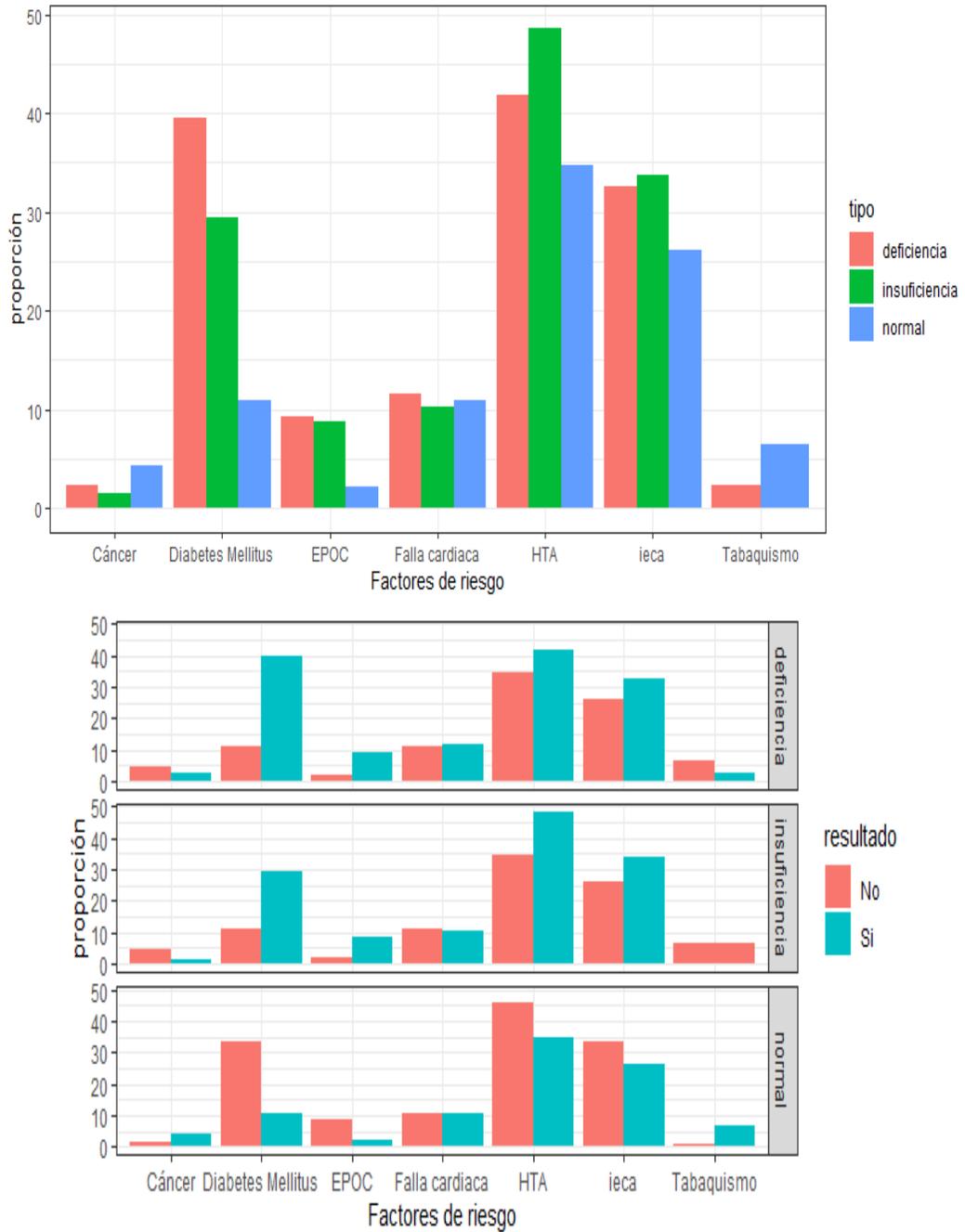
DATOS	Normal N= 46	<i>p</i>	Insuficiencia N= 68	<i>p</i>	Deficiencia N= 43	<i>p</i>
FRECUENCIA RESPIRATORIA (por minuto) <i>Mediana (R.I)</i>	24,0 (20,25 – 28,0)	0,51	22,0 (20,0 – 24,25)	0,11	24,0 (20,0 – 28,0)	0,40
PAFI <i>Mediana (R.I)</i>	224,6 (122,3 – 310,5)	0,30	185,50 (116,22 – 307,75)	0,30	201,50 (116,75 – 304,75)	0,53
RIESGO NEWS2	4 (8,70)	Ref.	3 (4,41)	Ref.	2 (4,65)	Ref.
<i>Bajo</i>	16 (34,78)	0,44	25 (36,76)	0,43	12 (27,91)	0,37
<i>Bajo medio</i>	14 (30,43)	0,70	19 (27,94)	0,68	12 (23,26)	1,0
<i>Medio</i>	12 (26,09)	0,22	21 (30,88)	0,41	19 (44,19)	1,0
<i>Alto</i>						
CURB65						
<i>0 – 1 punto</i>	32 (69,57)	Ref.	46 (67,65)	Ref.	22 (51,16)	Ref.
<i>– bajo</i>	14 (30,43)	0,58	21 (30,88)	1,0	1 (2,33)	0,42
<i>riesgo</i>	0 (0)	1,00	1 (1,47)	1,0	20 (46,51)	0,13
<i>2 – 4 puntos</i>						
<i>– riesgo intermedio</i>						

5 puntos –
Alto riesgo

RELACIÓN						
PaO ₂ / FIO ₂	31 (67,39)	Ref.	50 (73,53)	Ref.	30 (69,77)	Ref.
2 < 300	15 (32,61)	0,57	18 (26,47)	0,53	13 (30,23)	0,82
<i>Si</i>						
<i>No</i>						
OXÍGENO						
SUPLEMEN	17 (36,96)	Ref.	15 (22,06)	Ref.	9 (20,93)	Ref.
TARIO	15 (32,61)	0,08	30 (44,12)	0,10	17 (39,53)	0,19
<i>Cánula</i>	14 (30,43)	0,13	23 (33,82)	0,23	17 (39,53)	0,18
<i>nasal</i>						
<i>Máscara no</i>						
<i>reinhala</i>						
<i>ción</i>						
<i>Ventilación</i>						
<i>mecánica</i>						
VENTILACI						
ÓN	16 (34,78)	Ref.	25 (36,76)	Ref.	20 (46,51)	Ref.
MECÁNICA	30 (65,22)	0,59	43 (63,23)	0,84	23 (53,49)	0,29
<i>Si</i>						
<i>No</i>						

Los pacientes con diabetes mellitus tuvieron mayor oportunidad de presentar valores de insuficiencia de 25 hidroxí vitamina D (OR 3,42 IC95% 1,18 – 9,91) y deficiencia e 25 hidroxí vitamina D (OR 5,36 IC95% 1,76 – 16,29). No se observaron diferencias significativas según las otras comorbilidades en el análisis multivariado (Gráfica 30).

Grafica 30. Proporción de factores de riesgo según niveles de vitamina D.



En cuanto a los síntomas descritos al ingreso, no se evidenciaron diferencias significativas en los pacientes según el nivel de vitamina D (Grafica 31).

Grafica 31. Cuadro clínico según niveles de vitamina D.



Según los factores relacionados con la severidad, los pacientes con neumonía grave por el virus SARS-Cov-2 tuvieron una mediana del IMC ($p=0,02$) y de paratohormona ($p<0,01$) superior comparado con los que se clasificaron como neumonía moderada ($p= 0,02$), con valores significativos. No se observaron diferencias según estrato socioeconómico, edad, y los niveles de vitamina D (tabla 28).

Tabla 28. Factores asociados a la severidad de la infección.

DATOS	UCI (severo) N = 80	Hospitalización (moderado) N = 80	OR (IC95%)	p
SEXO				
Masculino	51 (63,75)	62 (77,50)	Ref.	Ref.
Femenino	29 (36,25)	18 (22,50)	0,51 (0,25 – 1,02)	0,05
ESTRATO SOCIOECONÓMICO				
Uno	40 (50,0)	38 (47,50)	Ref.	Ref.
Dos	37 (46,25)	35 (43,75)	1,00 (0,53 – 1,91)	1,0
Tres	3 (3,75)	7 (8,75)	0,41 (0,10 – 1,69)	0,32

EDAD (años) <i>Mediana (R.I)</i>	64,0 (52,0 – 73,25)	59,0 (48,0 – 69,75)	NA	0,26
IMC <i>Mediana (R.I)</i>	29,40 (26,30 – 34,17)	27,68 (25,15 – 30,87)	NA	0,02
VITAMINA D <i>Mediana (R.I)</i>	25,84 (19,73 – 31,97)	23,95 (19,71 – 31,18)		0,50
VITAMINA D NORMAL	57 (71,25)	57 (71,25)	1,0 (0,50 – 1,0)	
No	23 (28,75)	23 (28,75)	1,98)	
Si				
INSUFICIENCIA DE VITAMINA D	34 (59,65)	34 (59,65)	1,0 (0,47 – 1,0)	
Si	23 (40,35)	23 (40,35)	2,11)	
No				
DEFICIENCIA VITAMINA D	21 (47,73)	22 (48,89)	0,95 (0,42 – 1,0)	
Si	23 (52,27)	23 (51,11)	2,19)	
No				
PARATOHORMONA <i>Mediana (R.I)</i>	71,33 (49,71 – 131,27)	35,65 (24,91 – 52,55)		<0,01

Adicional los pacientes graves tuvieron una mediana superior en su frecuencia respiratoria ($p=0,01$) e inferior de niveles de PaFI ($p<0,01$), en donde dos de cada tres requirieron ventilación mecánica ($p<0,01$) con una relación de Pao₂/Fio₂ por debajo de 300 ($p<0,01$) (tabla 29).

Tabla 29. Factores asociados a severidad en pacientes infectados por el virus SARSCov2.

DATOS	UCI (severo) N = 80	Hospitalización (moderado) N = 80	OR (IC95%)	p
FREC RESPIRATORIA (por minuto) Mediana (R.I)	24,0 (21,0 – 28,0)	22,0 (20,0 – 24,0)		0,01
PAFI Mediana (R.I)	122,85 (94,25 – 213,60)	272,30 (196,07 – 335,97)		<0,01
RIESGO NEWS2	2 (2,50)	7 (8,75)	Ref.	Ref.
Bajo	17 (21,25)	38 (47,50)	1,57 (0,29 – 8,34)	0,71
Bajo medio	22 (27,50)	21 (26,25)	3,67 (0,68 – 19,70)	0,15
Medio	30 (48,75)	14 (17,50)	9,75 (1,81 – 52,63)	<0,01
Alto				
CURB65				
0 – 1 punto – bajo riesgo	42 (52,5)	61 (76,25)	Ref.	Ref.
2 – 4 puntos – riesgo intermedio	38 (47,5)	17 (21,25)	3,25 (1,62 – 6,50)	<0,01
5 puntos – Alto riesgo	0	2 (2,50)	0	0,51
RELACIÓN PaO2 / FIO 2 < 300 Si	68 (85,0)	45 (56,25)	4,41 (2,07 – 9,39)	<0,01
VENTILACIÓN MECÁNICA Si	55 (68,75)	7 (8,75)	22,94 (9,25 – 56,90)	<0,01
OXÍGENO SUPLEMENTARI O	5 (6,25)	37 (46,25)	Ref.	Ref.
Cánula nasal	20 (25,0)	43 (53,75)	3,44 (1,18 – 10,07)	<0,01
	55 (68,75)	0		<0,01

<i>Máscara reinhalaación Ventilación mecánica</i>	<i>no</i>	NA
---------------------------------------------------------------	-----------	----

10. DISCUSION

A pesar del esfuerzo por establecer las características relacionadas con la infección por el nuevo coronavirus SARS -Cov-2, aún existen parámetros que están en estudio, como las descritas medidas de frecuencia de la enfermedad. Para el 28 de febrero de 2022 el instituto nacional de salud de Colombia a través el sistema de vigilancia de salud pública (SIVIGILA) reportó 436.013.970 de casos en el mundo, de los cuales 6.064.583 fueron confirmados en nuestro país con un reporte de 138.767 casos fallecidos por esta enfermedad y una incidencia nacional en el año 2022 de 1 336,48 casos por cada 100 000 habitantes. Para la misma fecha en el departamento del Huila se describen 99.982 casos, de los cuales 3.477 se reportaron como fallecidos, con una tasa de letalidad de 3,5% ⁽³⁵⁾.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, como uno de los principales centros de referencia del Sur del país reportó hasta el presente año 6.951 casos confirmados, de los cuales 1054 pacientes se registraron como fallecidos, lo cual genera la realización de estudios relacionados con esta enfermedad; es así como entre el 01 octubre del año 2020 y el 31 de marzo del año 2021, se recopilaron los datos de 160 pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-COV 2 confirmada por RT-PCR, clasificados como 80 pacientes con neumonía moderada y 80 pacientes como casos graves de la enfermedad.

El 70,62% eran del sexo masculino, con una media de 60 años (desviación estándar de 15,6 años), que se corresponde con reportes de estudios descriptivos publicados desde el inicio de la pandemia, como lo realizado por Guan W. y colaboradores quienes publicaron los resultados de los primeros 7736 atendidos en china entre diciembre de 2019 hasta marzo de 2020, con predominio en los hombres, en el 58,1% (198), que prevalece en diferentes metanálisis y revisiones sistemáticas. La edad difiere del grupo de población expuesta y los factores de riesgo que favorezcan la presentación de la enfermedad, en varias cohortes de pacientes la mediana de edad varió de 49 a 56 años. ^(67, 151), cercano a los datos de nuestra muestra, de hecho un informe del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades que incluyó aproximadamente 44,500 infecciones confirmadas, reporto que el 87% de los pacientes tenían entre 30 y 79 años, basado en modelamientos matemáticos de datos de china, que informan un aumento en la tasa de hospitalización según la edad, con una tasa del 1% para los mayores de 20 a 29 años, una tasa del 4% para los pacientes de 50 a 59 años y un 18% para los mayores de 80 años (198),

La tos (50%) y la fiebre (entre el 31% al 43%) han sido descritos como los principales síntomas en las diferentes series, seguido de mialgia (36%), cefalea

(34%) y disnea (29 %) ^(199, 200), diferente a los principales síntomas reportados en nuestros pacientes, predominando la disnea (88,1%), además en un metanálisis realizado por Cohen y colaboradores publicado a finales del año 2020 que incluyó estudios observacionales de pacientes ambulatorios, las estimaciones de prevalencia agrupadas para las anomalías del olfato o el gusto fueron del 52% y el 44%, respectivamente ⁽²⁰²⁾; pero el porcentaje de estos síntomas en nuestros pacientes fue cercano al 20%, todo lo anterior probablemente relacionado con la inclusión en el estudio de pacientes con mayor grado de severidad de la enfermedad.

El tiempo de duración de los síntomas al ingreso en pacientes no graves se ha reportado de aproximadamente 1 semana ⁽²⁰²⁾, pero en las primeras series realizadas en Wuhan (China), por Wang D, Huang C y colaboradores en pacientes con diagnóstico de neumonía, la disnea se desarrolló después de una mediana de 5 hasta los 8 días desde el inicio de los síntomas, y el ingreso hospitalario ocurrió posterior a la mediana de 7 días de síntomas, ^(67,150), que se corresponde con la mediana del tiempo de evolución de los síntomas en nuestro estudio con una duración de 8 días (RIQ 5–10 días).

Dentro de las características clínicas, y teniendo en cuenta que el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la principal complicación en pacientes con enfermedad grave, la mediana de la PaFi (PaO₂/FiO₂) fue de 201.1 (RIQ: 116,5 – 305,6), con requerimiento de ventilación mecánica en el 34,4% de los casos superior a lo descrito en la primera serie de pacientes chinos, en donde hasta el 12,3% se implementó la ventilación mecánica ⁽¹⁵⁰⁾, y en registros realizado en los Estados Unidos, reportan esta complicación entre del 12 al 24 % de los pacientes hospitalizados ^(200, 203).

Acorde a lo reconocido en muchos estudios, la linfopenia fue el hallazgo más importante del hemograma, con una mediana de 795 células por mm³ (RIQ: 580-1112,50), cercano a lo descrito por Wang, D y colaboradores, en donde la linfopenia con una mediana de 800 células por mm³ se asoció con valor estadísticamente significativo a los pacientes que no sobrevivieron a la enfermedad ⁽¹⁵⁰⁾. Además, en los pacientes ingresados a UCI predominó la trombocitopenia leve, sin alteraciones en el recuento de leucocitos, muy similar a los resultados de nuestro análisis en donde no se destacan este tipo de alteraciones en el hemograma.

En índice neutrófilo linfocito (NLR), utilizado como un marcador inflamatorio, y de utilidad predictiva de gravedad y mortalidad, motivó la realización de un metanálisis que incluyó 5699 pacientes graves y 6033 pacientes fallecidos por COVID-19, concluyendo que los pacientes graves y no supervivientes tenían niveles más altos

de NLR al ingreso que los no graves y los supervivientes, independientemente de los diferentes valores de corte de NLR, con un RR de mortalidad de 2,74 (IC del 95%: 0,98-7,66) (204, 205), acorde a lo encontrando en nuestra población con un valor alto de la mediana de NLR de 10,57 (RI: 5,64- 15,74).

Otros valores de laboratorio en los cuales las medidas de tendencia central y de dispersión que de muestran tendencia a ser elevados, son el dímero D, (Me 751 ng/ml, (RIQ: 415– 1751)), la ferritina (Me 984,3 ng / ml (RI: 567,1-1849,0)), la LDH (Me=377 (RI: 301,50-484,5)) y la proteína C reactiva (Me=10,22 mg / dl, (RI: 5,6-17,9)), todos descritos como predictores de severidad, documentados en grandes estudios descriptivos en los que se estableció la relación entre los valores elevados de estos parámetros y su asociación con mayor gravedad de la enfermedad (206).

A pesar que la alteración de la función renal se ha relacionado con mayor probabilidad de fallecer sobretodo en el contexto de disfunción de multiorgánica, como se describe en un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico que incluyó 191 pacientes desde el inicio de la pandemia hasta el 31 de enero del año 2020, realizado en Wuhan, China (207), en nuestro estudio, los valores fueron cercanos al rango normal, con una mediana de creatinina sérica de 1,01 mg / dl (RIQ: 0,85 - 1,28) con una media de tasa de filtración glomerular de 72,45 ml / min / 1,73 m² (desviación estándar de 26,15).

La deficiencia de vitamina D está fuertemente asociada con un mayor riesgo de infecciones respiratorias, con gran relevancia es la relación a la infección por el nuevo coronavirus SARSCOV2 y el desarrollo de SDRA, y mortalidad (192,193,194), no siendo diferente a los resultados de nuestro estudio en donde la mediana de 25 hidroxí vitamina D fue de 24,62 ng/ml (RIQ: 19,71- 31,9), con un valor inferior al óptimo en el 71,3% de los pacientes, siendo inferior en los pacientes con neumonía moderada comparados la neumonía severa (Me= 24 ng/ml (RIQ:19,5- 31,6) VS 25,8 ng/ml (RIQ: 19,7- 32,05)), y en cuanto a la relación de la necesidad de ventilación mecánica y el desenlace, para todos los subgrupos la mediana estuvo por debajo de los niveles óptimos, principalmente en los pacientes fallecidos que no aceptaron el soporte ventilatorio mecánico, lo que se correlaciona además con estudios como el realizado un hospital de Milán (Italia), el cual reunió datos de 348 pacientes , que definió la deficiencia de vitamina D (< 12 ng/mL), como un factor de riesgo para la presentación de insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda al ingreso (OR 2,48, P = 0,006) independientemente de la edad, el sexo, calcio sérico y parámetros inflamatorios, sobre todo en aquellos pacientes que presentan hiperparatiroidismo secundario combinado con deficiencia de vitamina D (p= 0,001) y que requieren ventilación mecánica durante la estancia hospitalaria (p= 0,031) (208).

Los análisis de la relación de la vitamina D y la PTH en nuestros pacientes plantean posiblemente una pérdida en la respuesta fisiológica con una correlación inversa y débil entre las variables, es decir a menor nivel de vitamina D, la PTH tiende a aumentar de manera estadísticamente significativa ($p=0,049$), que de hecho es más evidente en el grupo de pacientes con neumonía severa, en donde se registraron datos muy alejados de la distribución lineal, con un valor de correlación inversa y muy débil, con una pérdida de la relación conocida entre las variables; algunos estudios como el realizado por Luigi di Filippo y colaboradores, reportó un comportamiento similar, en donde además de documentar la hipovitaminosis D, se analizó la respuesta de la PTH en el desarrollo de hipocalcemia en pacientes con COVID-19, y describió hipocalcemia total e ionizada en 53 (67,9%) y 55 (70,5%) pacientes, deficiencia de vitamina D en el 67,9% de los pacientes, pero sólo en el 20,5% de ellos se detectó hiperparatiroidismo secundario, es decir una hipovitaminosis D marcada no compensada adecuadamente por hiperparatiroidismo secundario ⁽²⁰⁹⁾.

Otro estudio realizado en la India por Revalidar, G. y colaboradores, de tipo observacional prospectivo que incluyó 410 de pacientes hospitalizados con COVID-19, el cual clasificó los pacientes según la gravedad y describe que aquellos con deficiencia de vitamina D (48,2%) eran significativamente más jóvenes y tenían menores comorbilidades, similar a los resultados de nuestro estudio, además los niveles de PTH fueron significativamente más altos en el grupo de deficiencia de vitamina D ($63,5 \pm 54,4$ vs. $47,5 \pm 42,9$ pg/mL), pero sin diferencias en cuanto a la gravedad, (13,2% vs.14,6%), mortalidad (2% vs. 5,2%), requerimiento de oxígeno (34,5% vs.43,4%), e ingreso en UCI (14,7% vs.19,8%) lo cual no fue significativamente diferente entre pacientes con o sin deficiencia de vitamina D, tampoco hubo correlación significativa entre los niveles séricos de 25-OHD y los marcadores inflamatorios estudiados, pero en cuanto a los niveles séricos de parathormona esto se correlacionaron con el dímero D ($r 0.117$, $p-0.019$), ferritina ($r 0.132$, $p-0.010$) y LDH ($r 0.124$, $p-0.018$) ⁽²¹⁰⁾.

A pesar que la presentación grave de la enfermedad se puede presentar en cualquier individuo, gran número de estudios describen que las comorbilidades y afecciones subyacentes se han asociado con una enfermedad grave, como lo descrito en una serie de 355 pacientes que murieron por COVID-19 en Italia, en los cuales el número medio de comorbilidades preexistentes fue de 2,7 ⁽²¹¹⁾, otro análisis de casi 300,000 casos confirmados de COVID-19 reportados en los Estados Unidos, la tasa de mortalidad fue 12 veces más alta entre los pacientes con comorbilidades en comparación con aquellos sin ninguna comorbilidad, ⁽²¹²⁾, que dista de los resultados de nuestra población a destacar que en el 46,3% de los pacientes no se describieron antecedentes previos y de estos en el 22,5% la presentación fue grave y de los pacientes reportados como fallecidos, el 13,8% no reportó ningún antecedente.

Otro punto importante relacionado con los antecedentes es el supuesto entre el uso previo con inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina y la gravedad de la COVID-19, es así como un gran estudio de 4480 pacientes con COVID-19 de Dinamarca, analizó pacientes con tratamiento previo con estos medicamentos y concluyó que no hubo asociación de esta antecedentes farmacológico con la mortalidad ⁽²¹³⁾, tampoco grandes cohortes observacionales han encontrado una asociación entre estos medicamentos y el riesgo de infección o mortalidad hospitalaria debido a COVID-19 ⁽²¹⁴⁾, similar a los hallazgos de nuestro estudio en donde no hubo diferencia en las medianas de los niveles de vitamina D, de aquellos los pacientes que incluían o no estos medicamentos dentro de su tratamiento (Me = 25 ng/ml Vs. 24,9 ng/ml).

La obesidad ha sido descrita en gran número de estudios como otro factor de riesgo, análisis realizados a partir de la base de datos de atención médica de los Estados Unidos, que incluyó 3222 adultos jóvenes el cual definió una tasa de mortalidad del 2.7 %, relacionada con la obesidad mórbida ⁽¹⁴¹⁾, en contraste a estos análisis la mediana del índice de masa corporal (IMC) en nuestros pacientes fue de 28,9 kg/mts² (RIQ: 16,6-56,2), planteando que en más del 50% de nuestros pacientes predominó el sobrepeso y no necesariamente la obesidad como lo descrito previamente, con valores del IMC, en donde 3 de cada 4 pacientes con neumonía severa tenían valores inferiores o iguales a 34,5 kg/m², y de los pacientes fallecidos en 3 de cada 4 se documentaron valores inferiores o iguales a 23,78 kg/m².

La mortalidad por la COVID-19, varía ampliamente, descrita entre el 12 al 78% con un promedio del 25 al 50%, sobre todo si está relacionado con SDRA grave, aunque también se reportan otras afecciones, como arritmia cardíaca, paro cardíaco y embolia pulmonar ⁽²¹⁵⁾, y cambia según las diferentes poblaciones analizadas y sus factores de riesgo; los resultados del presente trabajo, se aplican a las características y factores de riesgo de nuestra población en el que se reporta el 35% como fallecidos, de los cuales 23, 21% tenían diagnóstico de neumonía moderada y el 76,79% de neumonía grave, con valores estadísticamente significativos (p= 0,00) entre e grado de severidad de la enfermedad y el hecho de fallecer.

11. CONCLUSIONES

El nuevo coronavirus SARS-Cov-2, es una enfermedad prevalente en nuestra región, siendo el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, uno de los principales centros de referencia del Sur del país en el cual hasta el presente año fueron atendidos 6.951 casos confirmados, de los cuales 1054 pacientes se registraron como fallecidos.

Resultados obtenidos a partir del análisis de 160 pacientes con diagnóstico de neumonía moderada y grave por SARS-COV 2, establecen que esta enfermedad afecta principalmente a los hombres, de estratos socioeconómicos bajos, predominantemente en la séptima década de la vida, en su mayoría procedentes de la ciudad de Neiva en el departamento del Huila.

Los principales síntomas descritos fueron la disnea, la tos y la fiebre, asociado en uno de cada cinco pacientes a otros síntomas como anosmia, cefalea, diarrea, disgeusia, mialgia y odinofagia.

El 50% de los casos estuvo alrededor de los 8 días de duración de los síntomas al ingreso, con una estancia hospitalaria aproximada de 12 días, con una buena correlación entre la escala de estratificación del riesgo de deterioro clínico al ingreso NEWS 2 y la mortalidad.

En más del 50% de los pacientes al ingreso se registró trastorno moderado de la oxigenación, predominando la necesidad de oxígeno suplementario por máscara de no re inhalación y en 1 de cada 3 pacientes fue necesaria la ventilación mecánica.

La linfopenia fue el hallazgo más importante del hemograma, así como índice neutrófilo linfocito (NLR) elevado, lo que plantea establecer su valor predictivo en estudios posteriores. No se describen alteraciones en la función renal, y los hallazgos en los marcadores de severidad se corresponden con lo descrito en la literatura mundial.

Se documentaron niveles subóptimos de vitamina D, principalmente en pacientes mayores y más frecuentemente en mujeres, pero independientemente de las comorbilidades, el grado de severidad de la enfermedad y el desenlace, llamativamente relacionado con una pérdida en la respuesta fisiológica de la paratohormona (PTH).

Aproximadamente en 1 de cada 2 pacientes no se describe comorbilidad previa, y en aquellos reportados como hipertensos con uso previo de IECA y ARA II, no hubo asociación entre este antecedente con los niveles de vitamina D, ni con peores desenlaces.

En más del 50% predominó el sobrepeso y no la obesidad descrita como factor de riesgo, destacando que de los pacientes fallecidos en 3 de cada 4 se documentaron valores de IMC en el rango de normo peso.

Aproximadamente 1 de cada 3 pacientes falleció, en más del 75% de los casos con diagnóstico de neumonía grave, documentándose asociación entre el grado de severidad de la enfermedad y el hecho de fallecer, independientemente de los niveles de vitamina D.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wu F, Zhao S , Yu B , Chen YM , Wang W , Song ZG , Hu Y , Tao ZW , Tian JH , Pei YY et al . (2020) Un nuevo coronavirus asociado con enfermedades respiratorias humanas en China. *Nature* 579, 265 - 269.
2. Nurshad Ali. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of Infection and Public Health*. *Journal of Infection and Public Health* 13 (2020) 1373–1380. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021>
3. Padhi, S., Suvankar, S., Panda, V. K., Pati, A., & Panda, A. K. (2020). Lower levels of vitamin D are associated with SARS-CoV-2 infection and mortality in the Indian population: An observational study. *International Immunopharmacology*, 88, 107001. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107001>.
4. Lu, D., Zhang, J., Ma, C., Yue, Y., Zou, Z., Yu, C., & Yin, F. (2018). Relationship between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. Zusammenhang zwischen ambulant erworbener Pneumonie und Vitamin-D-Spiegel bei älteren Patienten. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 51 (4), 435–439. <https://doi-org.ezproxy.unbosque.edu.co/10.1007/s00391-017-1237-z>.
5. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics with COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019722. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19722.
6. Dong E, Du H, Gardner L. Un panel interactivo basado en la web para rastrear COVID-19 en tiempo real. *Lancet Enfermedades Infecciosas* 2020 20 533–534. ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1))
7. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, Madhavan MV, Nair N, Babalyan V, Hutchings N, Napoli, N., Accili, D., Binkley, N., Landry, DW, & Giustina, A. (2020). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *European Journal of Endocrinology*, 183(5), R133–R147. (<https://doi.org/10.1530/EJE-20-0665>)
8. Oscanoa, T. J., Amado, J., Vidal, X., Laird, E., Ghashut, R. A., & Romero-Ortuno, R. (2021). The relationship between severity and mortality of SARS-CoV-2 infection and 25-hydroxyvitamin D concentration - a meta-analysis. *Advances in Respiratory Medicine*, 89(2), 145–157. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2021.0037>
9. Baktash, V., Hosack, T., Patel, N., Shah, S., Kandiah, P., Van den Abbeele, K., Mandal, A., & Missouri, C. G. (2021). Vitamin D status and outcomes for older patients hospitalized with COVID-19. *Postgraduate Medical Journal*, 97(1149), 442–447. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138712>

10. Bassatne, A., Basbous, M., Chakhtoura, M., El Zein, O., Rahme, M., & El-Hajj Fuleihan, G. (2021). The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 119, 154753. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154753>
11. Shah, K., Saxena, D., & Mavalankar, D. (2021). Vitamin D supplementation, COVID-19, and disease severity: a meta-analysis. *QJM : Monthly Journal of the Medical Association*, 114(3), 175–181. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab009>
12. Pal, R., Banerjee, M., Bhadada, S. K., Shetty, A. J., Singh, B. y Vyas, A. (2022). Suplementación con vitamina D y resultados clínicos en COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis. *Revista de investigación endocrinológica*, 45(1), 53–68. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01614-4>.
13. Entrenas Castillo, M., Entrenas Costa, L.M., Vaquero Barrios, J.M., Alcalá Díaz, J. F., López Miranda, J., Bouillon, R., & Quesada Gomez, J.M. (2020). “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.” *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 203, 105751. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>
14. Brandão, Cynthia M. Álvares et al. No association between vitamin D status and COVID-19 infection in São Paulo, Brazil. *Archives of Endocrinology and Metabolism* [online]. 2021, v. 65, n. 3 [Accessed 25 February 2022] , pp. 381-385. Available from: <<https://doi.org/10.20945/2359-3997000000343>>. Epub 29 Mar 2021. ISSN 2359-4292. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000343>.
15. Bruna Z Reis, *et al*, Influencia del estado de la vitamina D en la duración de la estancia hospitalaria y el pronóstico en pacientes hospitalizados con COVID-19 de moderada a grave: un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico. *Am J Clin Nutr*. 2021 Mayo 21 : nqab151. Publicado en línea el 21 de mayo de 2021. doi: 10.1093/ajcn/nqab151
16. 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. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(5), 1308–1316. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>.
17. Fuentes-Barría, Héctor, Aguilera-Eguía, Raúl, González-Wong, Catalina, Urbano-Cerda, Sebastián, Vera-Aguirre, Valentina, Herrera-Serna, Brenda, & Olga-López-Soto, (2021). El rol de la vitamina D sobre el riesgo de SARS-CoV2/COVID-19 parte I: Revisión narrativa. *Revista chilena de nutrición*, 48(4), 630-639. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182021000400630>.

18. Niño Parra, D., Poveda Espinosa, E., & Mora-Plazas, M. (2021). Vitamina D, sus posibles efectos en la función inmune y la respuesta ante la COVID-19: una revisión sistemática exploratoria. *Revista De Nutrición Clínica Y Metabolismo*, 4(3). <https://doi.org/10.35454/rncm.v4n3.278>.
19. Sánchez-Pardo, Santiago, Meza, Rafael, Gómez, Diana, Feria, Sandra, Ramírez, Lina María, & Santamaría, Yeison. (2022). Intervención Nutricional Estandarizada en Pacientes con COVID-19 Ingresados en un Hospital de Bogotá, Colombia. *Infectio*, 26(1), 24-32. Epub 13 de noviembre de 2021. <https://doi.org/10.22354/in.v26i1.990>.
20. W. Guan, Z. Ni, Yu Hu, W. Liang, Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720.
21. Molina JF, Niveles de 25 hidroxivitamina D y su correlación clínica con diferentes variables metabólicas y cardiovasculares en una población de mujeres posmenopáusicas, *Acta Médica Colombiana* Vol. 36 N° 1. Enero-Marzo 2011.
22. Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, Reeves ME, Xiao J, Lacy C, Lau E, Cao H. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med*. 2020 Aug 26;18(1):322. doi: 10.1186/s12967-020-02488-5.
23. *J Transl Med*. 2020; 18: 322. Published online 2020 Aug 26. doi: 10.1186/s12967-020-02488-5. (Clinical Characteristics of Patients With 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV)–Infected Pneumonia in Wuhan, China).
24. Biesalski H. K. (2020). Vitamin D deficiency and co-morbidities in COVID-19 patients – A fatal relationship?. *Nfs Journal*, 20, 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.nfs.2020.06.001>
25. Mansur JL, et al. El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisoriosa para prevenir o tratar la infección por COVID-19. *Clin Investig Arterioscler*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.05.003>
26. E Kenneth Weir, Thenappan Thenappan, Maneesh Bhargava, Yingjie. Chen Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19?. *Clinical Medicine* Jul 2020, 20 (4) e107-e108. DOI:10.7861/clinmed.2020-0301.
27. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, Frenkel-Morgenstern M. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J*. 2020 Jul 23:10.1111/febs.15495. doi: 10.1111/febs.15495. Epub ahead of print. PMID: 32700398;

28. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*. 2020 Oct;13(10):1373-1380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021. Epub 2020 Jun 20.
29. Dong E, Du H, Gardner L. Un panel interactivo basado en la web para rastrear COVID-19 en tiempo real. *Lancet Enfermedades Infecciosas* 2020 20 533–534. ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)).
30. Vásquez D, Cano C, Gómez A, González M, Guzmán R, Martínez J, et al. Vitamina D. Consenso Colombiano de Expertos. *Medicina*. 2017;39(2):140-57.
31. Pinzón Tovar, A., Vásquez, N., & Celemin, C. (2017). Niveles de vitamina D en pacientes con osteoporosis en la ciudad de Neiva, Huila, Colombia. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, 2(3), 44–50. <https://doi.org/10.53853/encr.2.3.95>.
32. World Health Organization. Director General's remarks at the 2019-nCoV press briefing on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed 12 February 2020).
33. World Health Organization coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (2020). Available online at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
34. JHU-07/02/2022, <https://coronavirus.jhu.edu/>
35. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Semana epidemiológica 07, febrero 2022. *Boletín epidemiológico semanal*. Publicación en línea: ISSN 2357-6189. 10.33610/23576189.2022.07.
36. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. (2019) 17:181–92. 10.1038/s41579-018-0118-9.
37. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. An outbreak of pneumonia associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. (2020) 579:270–3. 10.1038/s41586-020-2012-7.
38. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from pneumonia patients in China, 2019. *N Engl J Med*. (2020) 382:727–33. 10.1056/NEJMoa2001017.

39. - World Health Organization coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (2020). Available online at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
40. World Health Organization summary of probable SARS cases with disease onset between November 1, 2002, and July 31, 2003. (2020). Available online at: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/
41. World Health Organization Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). (2020). Available online at: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
42. Zheng J. SARS-CoV-2: an emerging coronavirus causing a global threat. *Int J Biol Sci.* (2020) 16:1678–85. 10.7150/ijbs.45053
43. Muralidar, S., Ambi, S.V., Sekaran, S., & Krishnan, U.M. (2020). The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochemistry*, 179, 85–100. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.09.018>
44. Grifoni Alba, John Sidney, Yun Zhang, Richard H. Scheuermann, Bjoern Peters, Alessandro Sette. Candidate Targets for Immune Responses to 2019 Novel Coronavirus (nCoV): Predictions Based on Sequence Homology and Bioinformatics, Preprint bioRxiv. (2020), 10.1101/2020.02.12.946087
45. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; Equipo de investigación e investigación del nuevo coronavirus de China. Un nuevo coronavirus de pacientes con neumonía en China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
46. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health.* (2020) 25:278–80. 10.1111/tmi.13383
47. Rehman S.U., Shafique L., Ihsan A., Liu Q. Evolutionary trajectory for the emergence of the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Pathogens.* 2020; 9:240. doi: 10.3390/pathogens9030240.
48. Goldsmith CS, Tatti KM, Ksiazek TG, et al. Ultrastructural characterization of the SARS coronavirus. *Emerge Infect Dis.* 2004;10(2):320-326. doi:10.3201/eid1002.030913.
49. Hobman T.C., Mittal A., Manjunath K., Ranjan R.K., Kaushik S., Kumar S., Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathog.* 2020; 16 doi: 10.1371/journal.ppat.1008762.

50. Mousavizadeh L., Ghasemi S. COVID-19 Genotype and Phenotype: Their Roles in Pathogenesis. *J. Microbiol. Immunol. infects.* Doi 2020: 10.1016/j.jmii.2020.03.022.
51. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Virus Adv Res.* (2006) 66:193–292. 10.1016/S0065-3527(06)66005-3.
52. Mollaei H.R., Afshar A.A., Kalantar-Neyestanaki D., Fazlalipour M., Aflatoonian B. Comparison of five primer sets from different regions of the COVID-19 genome for detection of virus infection by conventional RT-PCR. *Iran. J. Microbiol.* 2020; 12:185–193. doi: 10.18502/ijm.v12i3.3234.
53. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* (2020) 55:2000607. 10.1183/13993003.00607-2020.
54. Mossel EC, Wang J, Jeffers S, Edeen KE, Wang S, Cosgrove GP, et al. . SARS-CoV replicates in primary cultures of type II human alveolar cells, but not in type I-like cells. *Virology.* (2008) 372:127–35. 10.1016/j.virol.2007.09.045.
55. Chams, N., Chams, S., Badran, R., Shams, A., Araj, A., Raad, M., Mukhopadhyay, S., Stroberg, E., Duval, E. J., Barton, L. M., & Hajj Hussein, I. (2020). COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Frontiers in public health*, 8, 383. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00383>.
56. Wiersinga, W.J., Rhodes, A., Cheng, A.C., Peacock, S.J. & Prescott, H.C. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
57. Hoffmann M , Kleine-Weber H , Schroeder S , et al. La entrada de células del SARS-CoV-2 depende de ACE2 y TMPRSS2 y está bloqueada por un inhibidor de la proteasa clínicamente probado. *Celda.* 2020;181(2):271-280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
58. Mancía G, Rea F, Ludernani M, Apolone G, Corrao G. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el riesgo de COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2431-2440. doi:10.1056/NEJMoa2006923.
59. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768.

60. D. Raoult, A. Zumla, F. Locatelli, G. Ippolito, G. Kroemer. Coronavirus infections: epidemiological, clinical and immunological characteristics and hypotheses. <https://doi.org/10.15698/cst2020.04.216> (2020).
61. N. Chen, M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han, Y. Qiu, J. Wang, Y. Liu, Y. Wei, J. Xia, T. Yu, X. Zhang, L. Zhang. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of pneumonia due to the 2019 novel coronavirus in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395 (2020), pp. 507-513, 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
62. Chilamakuri, R., & Agarwal, S. (2021). COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, 10(2), 206. <https://doi.org/10.3390/cells10020206>
63. Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, Hanauer DA, James JA, Kanthi Y, Ladd V, Mehta P, Ring , AM, Sanz, I., Selmi, C., Tracy, RP, Utz, PJ, Wagner, CA, Wang, JY, & McCune, WJ (2021). The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*, 131(24), e154886. <https://doi.org/10.1172/JCI154886>.
64. Fox SE, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African-American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):681–686.
65. Fox SE, et al. Unexpected characteristics of cardiac pathology in COVID-19 infection. *Circulation*. 2020;142(11):1123–1125.
66. MaL, et al. Increased complement activation is a hallmark of severe SARS-CoV-2 infection. *Sci Immunol*. 2021;6(59):eabh2259.
67. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
68. Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, Hanauer DA, James JA, Kanthi Y, Ladd V, Mehta P, Ring , AM, Sanz, I., Selmi, C., Tracy, RP, Utz, PJ, Wagner, CA, Wang, JY, & McCune, WJ (2021). The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*, 131(24), e154886. <https://doi.org/10.1172/JCI154886>.
69. Zhang Q, et al. Life-threatening COVID-19: Defective interferons trigger excessive inflammation. *Mean (N Y)*. 2020;1(1):14–20.
70. Casanova JL, et al. A global effort to define the human genetics of protective immunity to SARS-CoV-2 infection. *Cell*. 2020;181(6):1194–1199.

71. Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, Hanauer DA, James JA, Kanthi Y, Ladd V, Mehta P, Ring , AM, Sanz, I., Selmi, C., Tracy, RP, Utz, PJ, Wagner, CA, Wang, JY, & McCune, WJ (2021). The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*, 131(24), e154886. <https://doi.org/10.1172/JCI154886>.
72. Bastard P, et al. Type I IFN-neutralizing autoantibodies are present in ~4% of uninfected people older than 70 years and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol*. 2021;6(62): eabl4340.
73. Asano T, et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men younger than 60 years with life-threatening COVID-19. *Sci Immunol*. 2021;6(62): eabl4348.
74. Jog NR, James JA. Epstein Barr virus and autoimmune responses in systemic lupus erythematosus. *frontal immunol*. 2021; 11:623944.
75. Woodruff MC, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21(12):1506–1516.
76. Jones SA, Hunter CA. Is IL-6 a key cytokine target for therapy in COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2021;21(6):337–339.
77. T. Zhang, Q. Wu, Z. Zhang. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *CelPress* (2020), p. 1-6, 10.1016/j.cub.2020.03.022
78. Dashraath P , Wong JLJ , Lim MXK , et al. Pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y embarazo. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):521-531. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021PubMed
79. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458-464. doi:10.15585/mmwr.mm6915e3.
80. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. doi:10.1136/bmj.m1985.
81. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020; 2:10.
82. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical

Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. doi:10.1136/bmj.m1985

83. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394.

84. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*. 2020;323(20):2089-2209. doi:10.1001/jama.2020.6771

85. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903-1914. doi:10.1161/CIRCULATION.AHA.120.047349.

86. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):1-9. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127PubMed

87. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. Published online May 5, 2020. doi:10.1111/jth.14888.

88. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5

89. X.Li, X.Ma. Acute respiratory failure in COVID-19: is ARDS "typical"? *Crit. Care*, 24 (2020), p. 198, 10.1186/s13054-020-02911-9.

90. Muralidar, S., Ambi, S.V., Sekaran, S., & Krishnan, U.M. (2020). The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochemistry*, 179, 85–100. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.09.018>.

91. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspa M, Lancelli L, Carducci FIC. COVID-19 en niños y adolescentes en Europa: un estudio de cohorte multinacional y multicéntrico. *Lancet Child Adolesc Salud*. Publicado en línea el 25 de junio de 2020. doi:10.1016/S2352-4642(20)30177-2

92. Levin M. Childhood multisystem inflammatory syndrome: a new challenge in the pandemic. *N Engl J Med*. Published online June 29, 2020. doi:10.1056/NEJMe2023158PubMed.
93. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in the false-negative rate of reverse transcriptase-polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests in time since exposure. *Ann Intern Med*. Published online May 13, 2020. doi:10.7326/M20-1495.
94. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical samples. *JAMA*. 2020;323(18):1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786.
95. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. La saliva como muestra no invasiva para la detección del SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*. Publicado en línea el 21 de abril de 2020. doi:10.1128/JCM.00776-20.
96. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Perfilar la respuesta humoral temprana para diagnosticar la enfermedad del nuevo coronavirus (COVID-19). *Clin Infect Dis*. Publicado en línea el 21 de marzo de 2020. doi:10.1093/cid/ciaa310.
97. Bond K, Nicholson S, Hoang T, Catton M, Howden B, Williamson D. Post-Market Validation of Three Serological Assays for COVID-19. Office of Health Protection, Commonwealth Government of Australia; 2020.
98. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al; Red Latinoamericana de Investigación de Enfermedades por Coronavirus 2019-COVID-19 (LANCOVID-19). Características clínicas, de laboratorio e imágenes de COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
99. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo. *Lanceta*. 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
100. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Factores de riesgo asociados con el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la muerte en pacientes con neumonía por coronavirus 2019 en Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. Publicado en línea el 13 de marzo de 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
101. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020; 296: E72.
102. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, et al. Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With

Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. *Chest* 2021; 159:1241.

103. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4

104. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology.* 2020;295(3):200463. doi:10.1148/radiol.2020200463.

105. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh JP, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3:CD013639.

106. Gavriatopoulou, M., Ntanasis-Stathopoulos, I., Korompoki, E., Fotiou, D., Migkou, M., Tzanninis, IG, Psaltopoulou, T., Kastritis, E., Terpos, E., & Dimopoulos, M.A. (2021). Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clinical and Experimental Medicine*, 21(2), 167–179. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00671-y>.

107. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. National Institutes of Health website. Updated June 25, 2020. Accessed July 1, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

108. Tobin MJ . Basar el manejo respiratorio de la COVID-19 en principios fisiológicos. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1319-1320. doi:10.1164/rccm.202004-1076ED.

109. Wiersinga, W.J., Rhodes, A., Cheng, A.C., Peacock, S.J. & Prescott, H.C. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.

110. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:1048.

111. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693.

112. Cordero Yn, Remdesivir: First approval. *Drugs* 2020; 80:1355.

113. Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, et al. A living WHO guide to medicines for covid-19. *BMJ* 2020; 370:m3379.

114. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 8:CD014963.
115. Who Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critical ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020; 324:1330
116. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Pharmacological treatments for covid-19: viva systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020; 370:m2980.
117. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:1317.
118. Jerónimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Metilprednisolona como terapia adyuvante para pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19; Metcovid): Un ensayo aleatorizado, doble ciego, fase IIb, controlado con placebo. *Clin Infect Dis* 2021; 72: e373.
119. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalized adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a phase 3 randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9:1407.
120. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (Accessed on February 21, 2021).
121. National Health Service. Interleukin-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for hospitalized patients with COVID-19 pneumonia (adults). February 17, 2021. <https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=103144> (Accessed February 19, 2021).
122. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: life guide. <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline> (Accessed December 17, 2020).
123. Thakare S, Gandhi C, Modi T, et al. Remdesivir safety in patients with acute kidney injury or CKD. *Kidney Int Rep* 2021; 6:206.
124. NHS Department of Health and Social Care. Casirivimab and imdevimab in the treatment of COVID-19 in hospitalized patients. November 4, 2021.

https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAttachment.aspx?Attachment_id=103851.

125. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:905.

126. Clark E, Guilpain P, Filip IL, et al. Convalescent plasma for persistent COVID-19 after therapeutic lymphocyte depletion: a rapid recovery report. *H. J Haematol* 2020; 190: e154

127. Menichetti F, Popoli P, Puopolo M, et al. Effect of high-titer convalescent plasma on progression to severe respiratory failure or death in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2136246.

128. Roman YM, Burela PA, Pasupuleti V, et al. Ivermectin for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2021.

129. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokio)* 2020; 73:593.

130. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2030.

131. Clementi N, Ferrarese R, Criscuolo E, et al. Interferon- β -1a Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 In Vitro When Administered After Virus Infection. *J Infect Dis* 2020; 222:722.

132. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, et al. Un ensayo clínico aleatorizado de la eficacia y seguridad del interferón β -1a en el tratamiento de COVID-19 grave. *Agentes antimicrobianos Chemother* 2020; 64.

133. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2020; 2:e457.

134. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open-label randomized controlled trial. *BMJ* 2020; 369:m1849.

135. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 396:1345.

136. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, et al. Pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med* 2020; 173:670.
137. Angélica Jayk Bernal *et al.* Molnupiravir for the oral treatment of Covid-19 in outpatients. *Engl J Med* 2022; 386:509-520. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
138. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics and important lessons from the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323:1239.
139. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19 related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584:430.
140. CDC COVID-19 Response Team. Serious outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12 to March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:343.
141. Cunningham, J. W., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Jering, K. S., Bhatt, A. S., Rosenthal, N., & Solomon, S. D. (2020). Clinical outcomes in American young adults hospitalized with COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, 181(3), 379–381.
142. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Tasa de letalidad y características de los pacientes que mueren en relación con COVID-19 en Italia. *JAMA* 2020; 323:1775.
143. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiología de Covid-19 en un centro de atención a largo plazo en el condado de King, Washington. *N Engl J Med* 2020; 382:2005.
144. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - Estados Unidos, 22 de enero al 30 de mayo de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759.
145. Asch DA, Islam MN, Sheils NE, et al. Factores de pacientes y hospitales asociados con diferencias en las tasas de mortalidad entre los beneficiarios negros y blancos de Medicare de los Estados Unidos hospitalizados con infección por COVID-19. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2112842.
146. Kabarriti R, Brodin NP, Maron MI, et al. Asociación de raza y etnia con comorbilidades y supervivencia entre pacientes con COVID-19 en un centro médico urbano en Nueva York. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2019795.

147. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, et al. El sexo masculino identificado por el metanálisis mundial de COVID-19 como un factor de riesgo de muerte e ingreso en la UIT. *Nat Commun* 2020; 11:6317.
148. Marquez N, Ward JA, Parish K, et al. COVID-19 Incidence and Mortality in Federal and State Prisons Compared with the US Population, April 5, 2020, to April 3, 2021. *JAMA* 2021; 326:1865.
149. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. Una firma de citoquinas inflamatorias predice la gravedad y la supervivencia de COVID-19. *Nat Med* 2020; 26:1636.
150. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
151. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, 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:e0239799.
152. Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93:733.
153. Dong E, Du H, Gardner L. Un panel interactivo basado en la web para rastrear COVID-19 en tiempo real. *Lancet Enfermedades Infecciosas* 2020 20 533–534. ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1))
154. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, Madhavan MV, Nair N, Babalyan V, Hutchings N, Napoli N, Accili D, Binkley N, Landry DW, & Giustina A. (2020). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *European Journal of Endocrinology*, 183(5), R133–R147. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0665>
155. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin d on human health and disease. *Nutrients*. MDPI AG; 2020. pp. 1–28. pmid:32679784
156. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013. pp. 2502–2521. pmid:23857223.
157. Batieha A, Khader Y, Jaddou H, Hyassat D, Batieha Z, Khateeb M, Belbisi A, Ajlouni K. Vitamin D status in Jordan: dress style and gender discrepancies. *Ann Nutr Metab*. 2011; 58(1):10-8.
158. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Expresión génica mediada por vitamina D. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1992; 2:65.

159. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1689S.
160. Saponaro, F., Saba, A., & Zucchi, R. (2020). An update on vitamin D metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6573. <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>.
161. Giustina A., et al. Consensus statement of the 2nd International Conference on Vitamin D Controversies. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020; 21:89–116. doi: 10.1007/s11154-019-09532-w.
162. Tian XQ, Holick MF. Catalyzed thermal isomerization between previtamin D3 and vitamin D3 through beta-cyclodextrin complexation. *J Biol Chem.* 1995 Apr 14; 270(15):8706-11.
163. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, et al. Estimated equivalence of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two latitudes in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:929. e1.
164. Holick MF. Vitamin D: An ancient perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88:296.
165. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981; 211:590.
166. Vaziri ND. Endocrinological consequences of nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993; 13:360.
167. Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Localization of 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase throughout the rat nephron. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78:1199.
168. Zehnder D, Bland R, Walker EA, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2465.
169. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell* 1999; 96:507
170. Hewison M, Burke F, Evans KN, et al. Extrarenal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103:316.

171. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase and vitamin D synthesis. *Ciencia* 1997; 277:1827.
172. Lida K, Shinki T, Yamaguchi A, et al. A possible role of vitamin D receptors in the regulation of vitamin D activation in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:6112.
173. Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counterregulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1305.
174. Zierold C, Darwish HM, DeLuca HF. Identification of a vitamin D response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D3) 24-hydroxylase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:900.
175. Institute of Medicine. Report at a Glance, Brief Report: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, published 11/30/2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx>.
176. Holick MF. McCollum Prize Lecture, 1994: Vitamin D: New Horizons for the 21st Century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:619.
177. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Assessment, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911.
178. Institute of Medicine. Report at a Glance, Brief Report: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, published 11/30/2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx>.
179. Morgan SL, Weinsier RL. *Fundamentals of Clinical Nutrition*, Mosby, St. Louis 1998. p. 3.
180. Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N Engl J Med* 1992; 326:1173.
181. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above-average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4952.
182. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690.

183. Fu G.K., Lin D., Zhang M.Y.H., Bikle D.D., Shackleton C.H.L., Miller W.L., Portale A.A. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol. Endocrinol.* 1997; 11:1961–1970. doi:10.1210/mend.11.13.0035.
184. Reid I.R., Baldock P.A., Cornish J. Effects of leptin on the skeleton. *endocr. Rev* 2018; 39:938–959. doi: 10.1210/er.2017-00226.
185. Abe E, Miyaura C, Sakagami H, Takeda M, Konno K, Yamazaki T, Yoshiki S, Suda T. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981 Aug; 78(8):4990-4.
186. Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E, Norman AW, Horst RL Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: evidence of extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med.* 1981 Aug 20; 305(8):440-3.
187. Bikle DD, Patzek S, Wang Y. Physiological and pathophysiological functions of extrarenal CYP27b1: Case report and review. *Bone Rep.* 2018 Jun; 8():255-267,
188. Bouillon R, Bikle D, Vitamin D metabolism revisited: downfall of dogmas. *J Bone Miner Res.* 2019 Nov; 34(11):1985-1992.
189. Koivisto O., Hanel A., Carlberg C. Key vitamin D target genes with roles in the immune system. *Nutrients.* 2020; 12:1140. doi: 10.3390/nu12041140
190. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J. Autoimmune.* 2017; 85:78–97. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.007.
191. Bouillon R., Lieben L., Mathieu C., Verstuyf A., Carmeliet G. Vitamin D action: Lessons from VDR and Cyp27b1 null mice. *Pediatra. Endocrinol. Rev.* 2013; 10(Supl. S2):354–366.
192. Laaksi I., Ruohola J., Mattila V., Auvinen A., Ylikomi T., Pihlajamäki H. Vitamin D Supplementation for the Prevention of Acute Respiratory Tract Infection: A Randomized, Double-Blinded Trial among Young Finnish Men. *J. Infectar. Dis.* 2010; 202:809–814. doi: 10.1086/654881.
193. Sabetta J.R., Depetrillo P., Cipriani R.J., Smardin J., Burns L.A., Landry M.L. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS ONE.* 2010; 5: e11088. doi: 10.1371/journal.pone.0011088.

194. Zhou Y.-F., Luo B.-A., Qin L.-L. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia. *Medicine*. 2019; 98:e17252. doi: 10.1097/MD.00000000000017252.
195. Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A. A., Goodall, E. C., Grant, C. C., Griffiths, C. J., Janssens, W., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauger, D., Murdoch, D. R., Neale, R., Rees, J. R., ... Camargo, C. A., Jr (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ (Clinical research ed.)*, 356, i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
196. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., Bhattoa H.P. Evidence that vitamin D supplementation might reduce the risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020; 12:988. doi: 10.3390/nu12040988.
197. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
198. Wu Z, McGoogan JM. Features 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; 323:1239.
199. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22 to May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759.
200. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323:2052.
201. Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. The prevalence of olfactory and taste dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163:3.
202. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations from an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc* 2020; 95:1124.
203. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: a prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1966.

204. Liu Y., Du X., Chen J., Jin Y., Peng L., Wang H.H.X. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):e6–e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
205. Simadibrata, D.M., Calvin, J., Wijaya, A.D., & Ibrahim, N. (2021). Neutrophil-lymphocyte ratio at admission to predict severity and mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. *The American Journal of emergency medicine*, pp. 42, 60–69. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.01.006>.
206. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, ... Song, Y. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
207. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of hospitalized adult patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
208. Mazziotti, G., Lavezzi, E., Brunetti, A., Mirani, M., Favacchio, G., Pizzocaro, A., Sandri, M. T., Di Pasquale, A., Voza, A., Ciccarelli, M., Lania, A. G., & Humanitas COVID19 Task Force (2021). Vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and respiratory insufficiency in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of endocrinological investigation*, 44(10), 2285–2293. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01535-2>.
209. di Filippo, L., Allora, A., Locatelli, M., Rovere Querini, P., Frara, S., Banfi, G., & Giustina, A. (2021). Hypocalcemia in COVID-19 is associated with low vitamin D levels and an impaired compensatory PTH response. *Endocrine*, 74(2), 219–225. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02882-z>
210. Jevalikar, G., Mithal, A., Singh, A., Sharma, R., Farooqui, K. J., Mahendru, S., Dewan, A., & Budhiraja, S. (2021). Lack of association of baseline 25-hydroxyvitamin D levels with disease severity and mortality in Indian patients hospitalized for COVID-19. *Scientific Reports*, 11(1), 6258. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85809-y>
211. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case fatality rate and characteristics of patients who die in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323:1775.

212. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - Estados Unidos, 22 de enero al 30 de mayo de 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:759.

213. Fosbol EL, Butt JH, Ostergaard L, et al. Asociación del uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina con el diagnóstico y la mortalidad por COVID-19. JAMA. Publicado en línea el 19 de junio de 2020. doi:10.1001/jama.2020.1130.

214. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el riesgo de COVID-19. N Engl J Med. 2020;382(25):2431-2440. doi:10.1056/NEJMoa2006923.

215. Sjoding MW, Admon AJ, Saha AK, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes in mechanically ventilated patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome. Ann Am Thorac Soc 2021; 18:1876.

ANEXOS

Anexo A. Instrumento para recolección de información.

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS:

- 1) PACIENTE N°: _____
- 2) N° HC: _____
- 3) N° ID: _____

- 4) EDAD (AÑOS): _____
- 5) SEXO: FEMENINO: _____ MASCULINO: _____

- 6) ESTRATO SOCIOECONÓMICO: 1, ___2___,3___,
- 7) PROCEDENCIA: _____

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES:

- HTA
- DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)
- INSUFICIENCIA CARDIACA
- TABAQUISMO
- EPOC,
- CÁNCER,
- INMUNOSUPRESIÓN.

- 8) PESO: (KG): _____
- 9) TALLA:(CM): _____
- 10) IMC: _____
- 11) RANGO IMC:
 BAJO PESO.
 NORMAL

SOBREPESO

OBESIDAD.

12) USO DE IECA/ ARA II: SI _____, NO: _____

13) SÍNTOMAS AL INGRESO

FIEBRE

TOS

DISNEA

CEFALEA

ANOSMIA

VÓMITO

DIARREA.

14) TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS (DÍAS): _____

15) CALIFICACIÓN NEWS 2: _____

16) LUGAR DE HOSPITALIZACIÓN: UCI _____,
HOSPITALIZACIÓN: _____

17) FRECUENCIA RESPIRATORIA, PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

18) LABORATORIOS:

HEMOGRAMA (LEUCOCITOS, NEUTRÓFILOS, LINFOCITOS, HEMOGLOBINA PLAQUETAS).

CREATININA SÉRICA: _____

NITRÓGENO UREICO (BUN): _____

DESHIDROGENASA LÁCTICA (LDH): _____

DÍMERO D: _____

FERRITINA: _____

TROPONINA I: _____

PROTEÍNA C REACTIVA (PCR): _____

CALCIO COLORIMÉTRICO: _____

ALBÚMINA: _____

CALCIO CORREGIDO: _____

PAFI EN GASES ARTERIALES: _____

NIVEL DE VITAMINA D: _____

NIVEL DE PTH: _____

DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA: _____

19) DESENLACE AL EGRESO: VIVO _____, MUERTO: _____.

Fecha _____ Firma -----