



Vol. 74 • Núms. 1-2
Enero-Abril • 2020
pp 000-113

Recibido: 20/04/2020
Aceptado: 30/04/2020

Artículo de investigación

<https://dx.doi.org/10.35366/93773> doi: 10.35366/93773

La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19

Deficiency of vitamin D is a risk factor of mortality in patients with COVID-19

Arturo Rodríguez Tort,* Edgardo Alonso Montelongo Mercado,† Adriana Martínez-Cuazitl,§
Ana Victoria Puente Nieto,|| Rocío Adriana Reyes Pérez¶

* Teniente Médico Cirujano Residente de tercer año del Servicio de Anestesiología. Hospital Central Militar, SEDENA. México.

† General Médico Cirujano Militar Especialista. Subdirector del Hospital Central Militar, SEDENA. México.

§ Dra. en C. Médico Cirujano y Partero. Adscrita al Departamento de Investigación. Hospital Central Militar. México.

|| Médico pasante del Servicio Social. Área de Simulación y Adiestramiento Médico Avanzado. Universidad Quetzalcóatl. México.

¶ Médico especialista. Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga». México.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad COVID-19 actualmente no tiene ningún tratamiento específico y no cuenta con vacunación; la morbimortalidad de esta patología es elevada en México como a nivel mundial, por lo que es primordial estudiar factores que puedan modular el curso de la enfermedad. El papel de la vitamina D parece tener un papel fundamental en la inmunidad en infecciones respiratorias. **Objetivo:** Determinar la asociación entre los niveles de vitamina D y la mortalidad en los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Central Militar. **Material y métodos:** En este estudio se incluyeron a 172 pacientes con diagnóstico de COVID-19 y a los que se les determinó vitamina 25-(OH)-D; se consideró como caso a los pacientes que fallecieron por COVID-19 y controles a los que sobrevivieron. **Resultados:** Los niveles de vitamina 25-(OH)-D en los pacientes hospitalizados por COVID-19 fue de 16.54 ± 7.22 ng/mL. El 95.92% presentó niveles de vitamina 25-(OH)-D debajo del óptimo. Los pacientes con niveles menores a 8 ng/mL presentaron 3.68 más riesgo de morir. **Conclusión:** Los pacientes con COVID-19 que requieren hospitalización tienen deficiencia de vitamina D, y niveles de bajo de 8 ng/mL es un factor de riesgo para mortalidad por COVID-19, por lo que se deben tomar acciones que mejoren los niveles de vitamina D como la suplementación de vitamina D en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Vitamina D25-(OH)-D, mortalidad, COVID-19, ACE2, clasificación de los niveles de vitamina D25-(OH)-D.

ABSTRACT

Introduction: At this moment COVID-19 disease has no specific treatment and there is no vaccine available. This disease has an elevated morbidity-mortality not only in Mexico but worldwide, and it is the reason why it's essential to study factors that could modulate the course of the disease; the role of vitamin D seems to have a fundamental role in immunity when we talk about respiratory infections. **Objective:** Determine the association between vitamin D levels and mortality in hospitalized patients with COVID-19 at the Hospital Central Militar México. **Material and methods:** This study included 172 patients diagnosed with COVID-19 whom serum levels of vitamin 25-(OH)-D were determined. Considering as a case the patients who died from COVID-19 and control patients who survived. **Results:** Vitamin 25-(OH)-D serum levels in hospitalized patients with COVID-19 were 16.54 ± 7.22 ng/mL. The 95.92% presented vitamin D levels below the ideal range. Patients with vitamin D serum levels below 8 ng/mL had 3.68 higher risk of dying from COVID-19. **Conclusion:** Patients with COVID-19 who require hospitalization were deficient in vitamin D and their serum levels were below 8 ng/mL. This is considered a risk factor and therefore increases mortality in the disease caused by COVID-19, reason enough to take several actions such as oral supplementation in order to improve vitamin D serum levels.

Keywords: Vitamin D25-(OH)-D, mortality, COVID-19, ACE2, classification of vitamin D25-(OH)-D levels.

Introducción

En la actualidad, la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo grave-

coronavirus 2) ha generado miles de muertes a nivel mundial y ha afectado a más de 4 millones de personas. El nombre atribuido a la familia de los coronavirus se debe al aspecto que tienen las proyecciones



en la superficie, conformadas por glucoproteínas que semejan a una corona solar.¹ Estos virus mutan y se recombinan con frecuencia. En conjunto con los rinovirus, son los agentes casuales más frecuentes de infecciones del tracto respiratorio alto que pueden ser manifestadas como enfermedad pulmonar grave que progresa a síndrome de dificultad respiratoria del adulto. El virus SARS-CoV-2 puede sobrevivir durante un largo tiempo fuera del cuerpo humano; su potencial de viabilidad en condiciones normales a temperatura ambiente va desde dos horas en aluminio y papel, hasta nueve días en plástico. A temperaturas de 30 a 40 °C los tiempos de supervivencia son menores, mientras que a 4 °C pueden persistir hasta por 28 días.^{2,3}

Es importante también mencionar que se cree que el SARS-CoV-2 ingresa a la célula a través de los receptores ACE2.⁴

La vitamina D (se refiere a dos secosteroides: vitamina D2 y vitamina D3) se obtienen mediante la luz solar y la dieta; sin embargo, 90% del aporte total proviene del sol gracias a la activación del compuesto 7-dehidrocolesterol, un precursor del colesterol que se encuentra en concentración alta en la piel para posteriormente convertirse en previtamina D3, un compuesto inestable que en 48 horas sufre una reorganización molecular y da como resultado la síntesis de vitamina D. Alternativamente se puede producir luminosterol o taquistero, sustancias biológicamente inactivas, que actúan como un mecanismo que evita el exceso de formación de vitamina D.^{5,6}

La síntesis de vitamina D está influenciada por muchos factores como: la edad que se asocia con la reducción de 7-dehidrocolesterol cutáneo, bloqueador solar que pudiese disminuirlo hasta en 99%, pigmentación oscura de la piel por la melanina, estación y latitud (menor síntesis en invierno y latitudes alejadas del ecuador [35 grados al norte]), obesidad por un secuestro de la misma por los adipocitos, entre muchas otras enfermedades y factores más.⁵⁻⁷

La vitamina D juega un papel sumamente importante en la regulación del calcio y fósforo, contiene propiedades antiinflamatorias, antitumorales y apoya al sistema inmunológico.⁷

En Estados Unidos de América (EUA) se considera óptimo un nivel de 30 ng/mL (75 nmol/L), medido como 25-(OH)-D (Tabla 1).⁸

Existen múltiples mecanismos por los cuales la vitamina D podría potenciar el sistema inmunológico y reducir la gravedad de infecciones del tracto respiratorio. Los tres mecanismos más conocidos son: 1) la

Tabla 1: Clasificación de acuerdo con los niveles de 25-(OH)-D según la Sociedad de Endocrinología de EUA.

Categoría	Niveles de 25-(OH)-D ng/mL (nmol/L)
Concentración óptima	≥ 30 (75)
Insuficiencia	21-29 (50-70)
Deficiencia	< 20 (50)
Toxicidad	> 150 (375)

vitamina D mantiene las uniones celulares estrechas; 2) elimina los virus envueltos mediante la inducción de LL-37 y defensinas y 3) reduce la producción de citoquinas proinflamatorias, de esta manera modera la respuesta inmunitaria responsable de neumonías graves.^{2,8} Se entiende que el SARS-CoV-2 daña a las células epiteliales del pulmón y propicia el desarrollo de neumonía mediante una mayor producción de citoquinas de tipo Th1, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón γ (IFN- γ), provocando una tormenta de citoquinas; por lo que la vitamina D puede reducir la producción de Th1.⁴

Al menos dos vías parecen estar involucradas en la inducción de la autofagia por vitamina D: en primer lugar, la unión de la vitamina D al receptor de vitamina D (VDR) promueve la formación del complejo PI3KC3 quinasa, que conduce al alargamiento del autofagosoma y posteriormente a la fusión del autofagosoma con un lisosoma. En segundo lugar, la unión de la vitamina D a su receptor regula al péptido antimicrobiano LL37, que puede conducir a la fusión de autofagosomas con lisosomas.⁹

Diversos estudios han relacionado el SARS-CoV-2 con la deficiencia de la vitamina D, pues se estima que ésta tiene un impacto importante en el eje ACE2/Ang(1-7)/MasR, mejorando la expresión de ACE2, con lo cual en estudios en animales se ha asociado como factor protector tras infecciones pulmonares. En infecciones por H5N1 con lesión pulmonar se ha demostrado tratamiento eficaz con proteína ACE2 recombinante humana. Se ha observado también que la deficiencia de vitamina D deteriora la capacidad de los macrófagos, ya que modula su respuesta y previene la liberación de citocinas. A pesar de que el receptor ACE2 es la entrada del virus, tener aumentados los receptores ACE2 parece ser un factor protector en modelos animales, ya que ocasiona síntomas severos en aquellos en los que se había depletado; caso contrario,

una sobreexpresión de estos receptores es factor protector. Sabemos también que en modelos animales el receptor ACE2 está disminuido en machos, pues está ligado al cromosoma X, lo que podría explicar por qué afecta más al sexo masculino, teniendo un posible efecto protector en el sexo femenino. De igual forma se encontró en ellos un aumento de los receptores a nivel sérico, lo que podría provocar un secuestro del mismo evitando efectos pulmonares (Tabla 1).^{1,10,11}

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles, analítico y transversal.

Población de estudio

Se revisaron los expedientes de los pacientes hospitalizados en el Hospital Central Militar con diagnóstico mediante retrotranscriptasa de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para SARS-CoV-2 o con sospecha de COVID-19, en el periodo de marzo a abril. Para este estudio sólo se incluyeron a los pacientes mayores de 18 años, con determinación de niveles de vitamina D en suero. Se excluyeron a los pacientes a los que se les determinaron los niveles de vitamina D por otro motivo o fueron encamados por otras razones. Se eliminaron a los pacientes con expediente incompleto.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Central Militar con número 051/2020 apegado a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Recolección de datos

En una base de datos en Excel se recabaron los datos de edad, género, situación laboral o derechohabiente, niveles de vitamina D y mortalidad de los pacientes hospitalizados con diagnóstico o sospecha de COVID-19.

Se consideraron niveles óptimos, con insuficiencia y deficiencia de vitamina D de acuerdo con los niveles de 25-(OH)-D según la Sociedad de Endocrinología de EUA.

Casos y controles

Se consideraron como casos a los pacientes confirmados o con sospecha clínica de COVID-19 hospitalizados y fallecidos; y como controles a todo caso

confirmado o sospechoso de COVID-19 hospitalizado y dado de alta vivo.

Análisis estadístico

El análisis estadístico descriptivo para los datos cuantitativos fue representado en medias \pm desviación estándar, mientras que los datos cualitativos fueron expresados en tasas y porcentajes. Para determinar las diferencias entre la edad y los niveles de vitamina D se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney, ya que los datos no cumplieron con la normalidad. Para determinar la asociación entre las variables dependientes cualitativas y la mortalidad se utilizó la prueba de χ^2 de Pearson y se determinó el *odds ratio*.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico SPSSv25 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, EE.UU.), con un intervalo de confianza de 95% y considerando como estadísticamente significativo $p < 0.05$.

Resultados

En este estudio se incluyeron a 172 pacientes con diagnóstico de COVID-19, de los cuales predominó el género masculino (77.3%) y sólo 43.6% de los pacientes eran militares en activo (Tabla 2).

La edad promedio de los pacientes con COVID-19 fue de 51.44 ± 14.21 años de edad, siendo mayor en los pacientes femeninos y en los derechohabientes (Tabla 2).

Tabla 2: Generalidades.

	n (%)	
Pacientes	172 (100)	
Género		
Femenino	39 (22.7)	
Masculino	133 (77.3)	
Situación laboral		
Militar activo	75 (43.6)	
Derechohabiente	97(56.4)	
	Global	
	51.44 ± 14.21	
Edad (años)		p
Femenino	57.64 ± 13.43	0.001
Masculino	49.62 ± 13.97	
Militar activo	40.81 ± 8.7	0.0001
Derechohabiente	59.65 ± 12.05	

Tabla 3: Niveles de vitamina 25-(OH)-D.

	media ± DE	p	χ ² , p
Niveles de vitamina 25-(OH)-D (ng/mL)			
Global	16.54 ± 7.37		
Femenino	15.49 ± 7.88	0.185	
Masculino	16.86 ± 7.22		
Militar activo	16.84 ± 7.06	0.457	
Derechohabiente	16.32 ± 7.64		
Categorización de niveles de vitamina 25-(OH)-D			
Global	n	%	
Óptimo	7	4.1	
Insuficiente	48	27.9	
Deficiente	117	68	
Género	Femenino (tasa)	Masculino (tasa)	2.7, 0.257
Óptimo	3/39	4/133	
Insuficiente	8/39	40/133	
Deficiente	28/39	89/133	
Situación laboral	Militar activo (tasa)	Derechohabiente (tasa)	0.454, 0.797
Óptimo	3/75	4/97	
Insuficiente	19/75	29/97	
Deficiente	53/75	64/97	
Niveles de vitamina 25-(OH)-D < 8 ng/mL			
Global	n	%	
Global	35	20.3	
Género	Tasa		0.872, 0.351
Femenino	10/39		
Masculino	25/133		
Situación laboral	Tasa		5.719, 0.013, odds ratio:
Militar activo	9/75		2.69 IC 1.17-6.15
Derechohabiente	26/97		

La población hospitalizada por COVID-19 tiene niveles deficientes de vitamina 25-(OH)-D de acuerdo con la clasificación de la Sociedad de Endocrinología de EUA, sin diferencia entre el género o la situación laboral (Tabla 3).

El 95.9% no tiene niveles óptimos, de los cuales 68% de la población tiene niveles deficientes de vitamina 25-(OH)-D, sin diferencias entre el género o la situación laboral (Tabla 3).

El 20.3% de los pacientes con COVID-19 tienen niveles menores a 8 ng/mL, siendo los derechohabientes quienes tienen mayor riesgo de presentar niveles menores a 8 ng/mL con un *odds ratio* de 1.17.

La mortalidad en los pacientes hospitalizados por COVID-19 fue de 20.3%, sin diferencia entre el

género, la tasa de mortalidad por género fue mayor en los pacientes femeninos (25.7%) comparada con los pacientes masculinos (19.5%). La edad promedio de los pacientes que fallecieron fue de 65.09 ± 12.11 años de edad con una diferencia significativa con aquellos pacientes que sobrevivieron (Tabla 4).

Los derechohabientes tienen un riesgo de 18.82 veces mayor de morir que los militares en activo (Tabla 4).

Aunque no hay diferencia estadísticamente significativa entre la mortalidad de los pacientes y la categorización de los niveles de vitamina 25-(OH)-D, se puede observar que de los pacientes con niveles óptimos ninguno murió, mientras que la mayoría de

los pacientes que fallecieron tenían niveles deficientes (77.1%). Los pacientes que fallecieron tenían niveles menores de vitamina D (13.60 ± 6.36 ng/mL) comparado con los pacientes que sobrevivieron (17.30 ± 7.44 ng/mL). Además, los pacientes que tienen niveles menores de 8 ng/mL tienen un riesgo de 3.69 veces de morir comparado con aquellos que tienen niveles mayores a 8 ng/mL (Tabla 4).

Discusión

En síntesis, sabemos que la vitamina D tiene un papel sumamente importante en el sistema inmunológico, ya que puede eliminar virus envueltos, libera macrófagos y reduce la producción de citocinas, lo cual sabemos forma parte de la fisiopatología del SARS-CoV-2; además, tiene interacción con el receptor ACE2, el cual se ha estudiado que tiene niveles aumentados como el factor protector pulmonar, por lo que la vitamina D genera una autorregulación del mismo y lo aumenta cuando es necesario.^{1,7,10,11}

En este estudio encontramos mayor prevalencia de pacientes masculinos hospitalizados por COVID-19 que femeninos, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura actual. Aunque nuestros datos muestran mayor porcentaje de pacientes masculinos (77.3%), esta diferencia puede estar dada porque en nuestro estudio sólo se incluyen aquéllos con COVID-19 hospitalizados, en comparación con los reportes nacionales que incluyen a los no hospitalizados;¹² sin embargo, concuerda con lo reportado en otros países, por ejemplo, FeiZhou y su grupo de investigación en China, en marzo de 2020, mostraron que 62% de los pacientes hospitalizados eran de género masculino.^{13,14}

La edad promedio más afectada fue a partir de los 50 años, lo cual concuerda con los datos nacionales.¹⁵ Al igual que lo reportado en otros países, por ejemplo, en China el promedio de los pacientes hospitalizados fue de 56 años de edad.¹³ La edad promedio de los derechohabientes hospitalizados por COVID-19 es mayor que los militares, lo cual es esperado, ya que algunos de ellos son militares retirados.

Tabla 4: Mortalidad.

	n	%	χ^2 , p
Mortalidad global			
Total	35	20.3	
Género			
Femenino	9	25.7	0.23, 0.630
Masculino	26	74.3	
Situación laboral			
Militar activo	2	5.7	25.65, 0.0001 odds ratio: 18.82 IC 4.34-81.54
Derechohabiente	33	94.3	
Categorización de niveles de vitamina 25-(OH)-D			
Óptimo	0	0	2.72, 0.256
Insuficiente	8	22.9	
Deficiente	27	77.1	
Niveles de vitamina 25-(OH)-D < 8 ng/mL	14	40	10.47, 0.001 odds ratio: 3.69 IC 1.62-8.37
Mortalidad por género	Tasa	%	
Femenino	09/39	25.7	
Masculino	26/133	19.5	
Edad			
Vivos	47.95 ± 12.55		0.0001
Defunción	65.09 ± 12.11		
Niveles de vitamina 25-(OH)-D (ng/mL)			
Vivos	17.30 ± 7.44		0.005
Defunción	13.60 ± 6.36		

En este estudio encontramos que los pacientes que requirieron hospitalización por COVID-19 tienen en promedio niveles deficientes de vitamina D (16.54 ± 7.37), sólo 4.1% tiene niveles óptimos de vitamina D, esto concuerda con datos de otros países: en un estudio longitudinal en Italia se observó que durante el verano la concentración media de 25-(OH)-D alcanzó aproximadamente 33-35 ng/mL para hombres y mujeres; en invierno esto fue de 20 ng/mL para hombres y 23 ng/mL para mujeres.¹⁶ Otras investigaciones en población europea indicaron que 13% de los individuos tenían concentraciones séricas de 25-(OH)-D menores a 12 ng/mL en promedio en el año.^{16,17} En América, los niveles de 25-(OH)-D en las regiones norte y central de EUA son cercanas a 21 ng/mL en invierno y 28 ng/mL en verano; mientras que en la región sur están cerca de 24 ng/mL en invierno y 28 ng/mL en verano.¹ En una muestra de 114 enfermeras en un hospital infantil iraní tuvieron una concentración media de 25-(OH)-D de 12 ± 9 ng/mL.¹⁸ En EUA, en los médicos la concentración media fue de 22 ± 2 ng/mL, mientras que en enfermeras y otros servicios de salud los niveles oscilaban entre 25 ± 4 ng/mL.¹⁹ Debemos recordar que los países arriba de los 35 grados de latitud al norte tienen una nula absorción de rayos ultravioleta para activar la vitamina D desde noviembre a febrero aproximadamente.⁶ Sin embargo, no se tienen datos de los niveles normales en la población mexicana sana.

La alta prevalencia que encontramos en niveles insuficientes y deficientes en nuestro estudio (95%) puede reflejar que este grupo de pacientes con infección viral podría estar relacionada con niveles deficientes de vitamina D, lo cual concordaría con estudios que demuestran que la deficiencia de vitamina D se asocia con enfermedades gripales.²⁰ Otras investigaciones de tipo observacional han informado que concentraciones mayores de 25-(OH)-D se vinculan con un riesgo reducido de infecciones virales por virus como dengue, hepatitis, herpes, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), influenza, y virus respiratorio sincitial.² El consorcio Northern Flu involucró epidemiólogos, médicos e investigadores de Estonia, Finlandia, Letonia, Lituania, Noruega y Suecia, quienes recogieron y analizaron datos para determinar el efecto de factores meteorológicos con respecto a infecciones graves por el virus de influenza. Aunque confirmaron que la variación en la incidencia de la influenza era debido a la cantidad de luz solar que inactiva el virus, también observaron que los participantes con concentraciones de 25-(OH)-D

de al menos 60 ng/mL tuvieron un riesgo 43% menor de infección que aquéllos con concentraciones de 25-(OH)-D inferiores a 20 ng/mL.²¹

Además, la categorización de los niveles de vitamina D no depende del género, edad o situación laboral, sin embargo, los pacientes derechohabientes tienen mayor riesgo de presentar niveles debajo de 8 ng/mL.

En nuestro estudio encontramos una mortalidad global de 20.3%, lo cual es similar a lo reportado por otros países en pacientes hospitalizados.²²

De manera interesante ninguno de los pacientes con niveles óptimos de vitamina D murió, y aunque no se encontró asociación estadísticamente significativa entre las diferentes categorías de vitamina D y la mortalidad, la mayor tasa de mortalidad fue en los pacientes con niveles deficientes. Los pacientes con niveles de vitamina D inferiores a 8 ng/mL presentan 3.69 más riesgo de morir. Lo cual concuerda con otros estudios, en Suiza estudiaron los niveles séricos medios de vitamina D en países europeos reportados en su literatura correlacionándolo con los reportes de morbimortalidad por COVID-19, coincidiendo que la mayoría de ellos presentaron correlación con vitamina D más baja y más casos de morbimortalidad, caso contrario con aquellos con niveles séricos de vitamina D más altos. Ejemplo de ello es Eslovaquia, con una media de 81.5 nmol/L de vitamina D y 0.4 muertes por cada mil habitantes, contrario a España con niveles medios de 42.5 nmol/L y 314 muertes por cada mil habitantes con datos muy similares a Italia. Algunos países al norte de Europa presentan buenos niveles de vitamina D a pesar de su latitud, puesto que tienen un consumo elevado de vitamina D en sus alimentos y suplementos como es el caso de Suecia y Finlandia que presentan 73.5 y 67.7 nmol/L niveles séricos de vitamina D, respectivamente, con 68 y siete muertes por cada mil habitantes solamente.²³

Un estudio reciente en Indonesia asoció la mortalidad con la vitamina D, con una muestra de 780 pacientes confirmados con SARS-CoV-2, encontraron que la mayoría de los pacientes con vitamina D insuficiente murieron. Traduciendo esto a tener 10.12 veces más riesgo de morir con vitamina D deficiente; estos resultados son similares en nuestro estudio.²⁴

Asimismo, un estudio reciente realizado en colaboración de médicos europeos encontró una menor mortalidad por COVID-19 en los países debajo de los 35 grados de latitud al norte. San Marino, España, Italia, Andorra, Francia, siendo los países más afectados, sugiriendo correlación con la deficiencia de vitamina D.¹⁵ De igual forma un estudio realizado en

EUA comparó sus estados con la latitud arriba de los 40 grados con 6% de mortalidad contra los estados del sur 3.5%, $p < 0.001$.¹⁴

Como lo vimos en los artículos expuestos la latitud influyó, así como los niveles medios de vitamina D en la población. De igual forma en nuestro país las ciudades industrializadas son las más afectadas, muy probablemente por la falta de exposición solar de su gente. Continúan saliendo estudios como éste a nivel internacional correlacionando los niveles bajos de vitamina D con el SARS-CoV-2.

Al entender el mecanismo de acción de la vitamina D con respecto a su importancia con la respuesta inmunológica del cuerpo ante infecciones de origen respiratorio, al correlacionar esta información y el comportamiento epidemiológico de la enfermedad, así como los resultados obtenidos en este estudio, entendemos que el papel de la vitamina D pudiese ser sumamente importante para el control de la enfermedad por SARS-CoV-2.

Idealmente nos gustaría trabajar con una mayor cantidad de casos y controles, pero sabemos que ese estudio llevaría mucho tiempo y presupuesto. Entendemos que esta investigación cuenta con sesgos como el tamaño de la muestra, ser un estudio retrospectivo y la falta de controles sanos o pacientes asintomáticos, así como los niveles basales de la población mexicana, por cuestiones de tiempo y por lo inminente de la enfermedad se decidió lanzar el artículo con el objeto de prevenir a la población sobre la importancia de esta vitamina, recordemos que estamos contra reloj y cada día que pasa es mayor la cantidad de enfermos y muertos.

Nuestros resultados son sumamente importantes para evidenciar este problema, la alta prevalencia de pacientes con déficit de vitamina D afecta predominantemente al sexo masculino con una asociación de mortalidad, lo que da como resultado cuatro veces más riesgo de morir con una vitamina D debajo de los 8 ng/mL.

Concluimos que es primordial asolear a nuestra población entre 15 y 20 minutos tres veces por semana, exponiendo por lo menos 35% de superficie corporal protegiendo siempre la cara para que recupere sus niveles séricos de vitamina D antes de reanudar actividades, ya que la mayoría llevan más de dos meses en casa con falta de exposición solar, lo cual pudiese ponerlos en riesgo de sufrir la enfermedad de manera grave. También recomendamos la suplementación de nuestra población en riesgo; médicos, enfermeras y demás personal de salud que no sólo están en

continuo contacto con la enfermedad, sino que muy seguramente sus niveles de vitamina D son bajos por su falta de exposición solar. Asimismo, se sugiere, para los grupos de riesgo, la ingesta de colecalciferol de por lo menos 4,000 UI al día, siempre consultando a su médico antes de consumirla, así como la realización de protocolos prospectivos en los que se evalúe el efecto de estas medidas.²⁵⁻²⁷

Agradecimientos

Agradecemos al Hospital Central Militar.

REFERENCIAS

1. Soler MJ, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Medicina Clínica*. 2008; 131 (6): 230-236. Disponible en: <https://doi.org/10.1157/13124619>
2. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Rev Clin Esp*. 2020;S0014-2565(20)30092-8. doi:10.1016/j.rce.2020.03.001
3. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, Francés CB, Aliano JL et al. Evidencia de que la suplementación con vitamina D podría reducir el riesgo de influenza e infecciones y muertes por COVID-19. *Nutri* 2020; 12: 988.
4. Study and fight Coronavirus with research tools from PromoCell. PromoCell. 2020. Available in: <https://www.promocell.com/news/news-announcement/study-and-fight-coronavirus-with-research-tools-from-promocell/>
5. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: an update for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018; 19 (2): 223-235. Available in: <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0323-8>.
6. Hossein-Nezhad A, Holick M. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88 (7): 720-755. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>.
7. Holick MF. Medical progress: vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357 (3): 266-281. Available in: <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
8. Grant, WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 988. Available in: <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
9. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol*. 2019; 29 (2): e2032. Available in: <https://doi.org/10.1002/rmv.2032>.
10. Cui C, Xu P, Li G, Qiao Y, Han W, Geng C et al Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. *Redox Biol*. 2019; 26: 101295. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101295>
11. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin-angiotensin system in health and disease. *Int J Pept*. 2012; 2012: 256294. Available in: <https://doi.org/10.1155/2012/256294>

12. Información General. Covid-19 México. 2020. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/datos/>
13. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054-1062.
14. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Med Drug Discov*. 2020; 100041. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100041.
15. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51 (12): 1434-1437. Available in: <https://doi.org/10.1111/apt.15777>
16. Lips P, Cashman K, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari H, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019; 180 (4): 23-54. Available in: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0736>
17. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006; 134 (6): 1129-1140. doi:10.1017/S0950268806007175
18. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*. 2014; 39 (4): 322-350. Available in: <https://doi.org/10.1111/nbu.12108>.
19. Sowah D, Fan X, Dennett L, Hagtvedt R, Straube S. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. *BMC Public Health*. 2017; 17 (1): 519-544. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4436-z>.
20. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch S, Köstenberger M, Tmava A et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020; 1-16. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>.
21. Ianevski A, Zusinaite E, Shtaida N, Kallio-Kokko H, Valkonen M, Kantele A et al. Low temperature and low UV indexes correlated with peaks of influenza virus activity in Northern Europe during 2010-2018. *Viruses*. 2019; 11 (3): 207-216. Available in: <https://doi.org/10.3390/v11030207>.
22. 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 [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *JAMA*. 2020; e206775. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
23. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Aging Clin Exp Res*. 2020; 1-4. Available in: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-21211/v1>
24. Raharusun P, Priambada S, Budiarti C, Agung E, Budi C. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study. 2020.
25. Varsavskya M, Rozas P, Becerra A, Luque I, Quesada JM, Ávila V et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017; 64: 7-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2016.11.002>.
26. Rhodes LE, Webb AR, Fraser HI, Kift R, Durkin MT, Allan D et al. Rhodes LE, Webb AR, Fraser HI, et al. Recommended summer sunlight exposure levels can produce sufficient (> or =20 ng ml(-1)) but not the proposed optimal (> or =32 ng ml(-1)) 25(OH)D levels at UK latitudes. *J Invest Dermatol*. 2010; 130 (5): 1411-1418. Available in: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.417>
27. Khan QJ, Fabian CJ. How I treat vitamin d deficiency. *J Oncol Pract*. 2010; 6 (2): 97-101.

Dirección para correspondencia:**Arturo Rodríguez Tort**

Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

Batalla de Celaya Núm. 202,

Col. Lomas de Sotelo, Militar,

Miguel Hidalgo, 11200,

Ciudad de México, CDMX.

E-mail: tort1822@gmail.com