

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título: Efecto de la Vitamina D en las infecciones respiratorias en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica.

Alumno: Blanco Molina, Leticia.

Tutor: Pallarés Carratalá, Vicente.

**Máster Universitario de Investigación en Atención
Primaria Curso: 2020-2021**

Resumen y palabras clave en castellano y en inglés.



ÍNDICE

1. Pregunta de investigación.....	4
2. Pregunta en formato PICO.	4
3. Antecedentes y estado actual del tema.	4
3.1. Enfermedad renal crónica.	4
3.2. Vitamina D.....	5
3.3. SARs-CoV-2.....	8
4. Justificación del estudio.....	9
5. Hipótesis.....	10
6. Objetivos de la investigación.	10
7. Materiales y métodos.....	11
– Tipo de diseño.....	11
– Población diana y población a estudio.	11
– Criterios de inclusión y exclusión.....	12
– Cálculo del tamaño de la muestra.....	13
– Método de muestreo.....	13
– Método de recogida de datos.	13
– Variables.	14
– Descripción del seguimiento.....	15
– Estrategia de análisis estadístico: test y procedimientos.....	15
– Programa estadístico a utilizar.	16
8. Aplicabilidad y utilidad de los resultados si se cumpliera la hipótesis.....	17
9. Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	17
10. Limitaciones y posibles sesgos, y métodos utilizados para minimizar los posibles riesgos.....	18
11. Posibles problemas éticos. Ley de protección de datos. Se especificará si es necesario el consentimiento informado de los pacientes.	19

12.	Calendario y cronograma previsto para el estudio.	20
13.	Personal que participará en el estudio y cuál es su responsabilidad.....	21
14.	Instalaciones e instrumentación.	21
15.	Presupuesto.	22
16.	Bibliografía.....	23
17.	Anexos.	25



1. Pregunta de investigación.

¿Los niveles deficientes de Vitamina D en los pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a tratamiento renal sustitutivo aumenta la morbilidad de infecciones respiratorias?

2. Pregunta en formato PICO.

- **Población:** Enfermos con insuficiencia renal crónica en terapia renal sustitutiva.
- **Intervención:** Niveles bajos de Vitamina D.
- **Comparación:** Niveles estables de Vitamina D.
- **Resultados:** Morbilidad de infección respiratoria.

3. Antecedentes y estado actual del tema.

3.1. Enfermedad renal crónica.

La enfermedad renal crónica (ERC) es considerada como uno de los problemas de salud pública más relevante en todo el mundo. La Improved Global Outcomes (KDIGO) la define como un defecto estructural o funcional del riñón que se traduce en la disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min. El daño se puede observar por marcadores en orina y sangre o a través de imágenes, lo que origina un empeoramiento del estado de salud ^{1,2} Se estima, que, a nivel mundial, cerca de 500 millones de adultos sufren ERC. En España, la prevalencia se sitúa en torno al 15%, en su mayoría en varones y de edad avanzada que tienen asociada enfermedad cardiovascular o factores de riesgo cardiovascular³.

Esta enfermedad se clasifica en 5 estadios según la TFG y los niveles de albúmina (figura 1). Las cuatro primeras etapas se basan en la conservación de la función renal y retardo de la progresión de la enfermedad, donde se llevan a cabo controles y cuidados médicos junto con apoyo nutricional. El estadio 5 consiste en la suplementación de la función del riñón a través de terapia renal sustitutiva mediante hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal. El no funcionamiento de los riñones, y

por tanto la no eliminación de desechos del cuerpo, da lugar a consecuencias de todas las características, como enfermedad cardiovascular, síndrome anémico, disminución de la calidad de vida, deterioro cognitivo y trastornos óseos y minerales¹.

			Albuminuria		
			A 1	A 2	A 3
Filtrado glomerular Categorías, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²) ^o			Normal a ligeramente aumentada	Moderadamente aumentada	Gravemente aumentada
			< 30 mg/g	30 - 300 mg/g	> 300 mg/g
G 1	Normal o elevado	≥ 90	42,9%	1,5%	0,1%
G 2	Ligeramente disminuido	60 - 89	42,0%	1,7%	0,0% (5)
G 3 a	Ligera a moderadamente disminuido	45 - 59	9,0%	0,9%	0,1%
G 3 b	Moderada a gravemente disminuido	30 - 44	1,1%	0,5%	0,1%
G 4	Gravemente disminuido	15 - 29	0,1%	0,1%	0,0% (4)
G 5	Fallo renal	< 15	0,0% (0)	0,0% (1)	0,0% (2)

Figura 1. Clasificación de enfermedad renal crónica según la KDIGO³.

3.2. Vitamina D.

La vitamina D se produce gracias a la exposición de la luz solar y a través de la dieta, siendo el 90% de su aportación la luz solar. La producción de la Vitamina D se da gracias a la activación del compuesto 7 dehidrocolesterol por el sol, este compuesto se encuentra en gran proporción en la piel, el cual se transforma en vitamina D3 que tras un proceso inestable de 48 horas acaba sufriendo una reorganización molecular dando lugar a la vitamina D. La producción de la vitamina D se puede ver afectada por muchos factores como la edad (que reduce la activación de la vitamina), pigmentación oscura, la estación y la latitud, obesidad y otras enfermedades como la insuficiencia renal. Además, la vitamina D tienen numerosas propiedades: antiinflamatoria, antitumoral,

apoyo del sistema inmunológico al regular las vías innatas y adaptativas del sistema inmunitario, regulador de la glucemia, de lípidos y presión arterial a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona, estimula la síntesis de óxido nítrico en el sistema cardiocirculatorio y participa en la regulación del calcio y el fósforo y en el metabolismo mineral óseo ^{4,5,6}.

Se consideran niveles de normalidad para la Sociedad Europea de Endocrinología (SEEN) valores superiores a 30 ng/ml (medida como 25-(OH)-D), y se recomienda un aporte de vitamina D al día de 400 UI el primer año de vida, 600 UI al día entre los 1 y 80 años, aumentando esa cifra a 800 UI en mayores de 70 años⁵.

Tabla 1. Niveles de vitamina D según la SEEN

Categoría	Niveles de 25 (OH)-D
Óptimo	≥ 30 ng/mL
Insuficiente	21-29 ng/mL
Deficitario	< 20 ng/mL

El consumo de vitamina D o 25-hidroxitamina D se ha asociado al menor riesgo de infecciones del tracto respiratorio, incluida la gripe. Por ello, a lo largo de la pandemia de COVID-19 se ha ido debatiendo sobre si los niveles deficitarios de vitamina D también tienen relación con la mala previsión y pronóstico de la enfermedad. Se ha encontrado numerosa evidencia sobre si los niveles de vitamina D tienen relación con la gravedad por la infección de covid-19. Se vio que los niveles de vitamina D no tenían relación con la infección en sí, sino con el cuadro de gravedad, donde los pacientes más graves tenían déficit en dicha vitamina^{4,7,8,9}.

Encontramos tres mecanismos por los que la vitamina D podría actuar potenciando el sistema inmunológico y reducir la gravedad de las infecciones del tracto respiratorio, estos son⁶:

1. Manteniendo una unión celular estrecha.
2. Eliminando virus envueltos por la inducción de LL-37 y defensinas.

3. Reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias, regulando la respuesta inmunitaria responsable de los cuadros graves de neumonías.

Las personas que sufren enfermedad renal crónica tienen una elevada incidencia de sufrir deficiencia de vitamina D. Se estima que más del 80% de estos pacientes sufren esta carencia, y se asocia a multitud de cambios óseos, metabólicos y cardiovasculares. Esta deficiencia comienza en etapas tempranas de la enfermedad, empeorando conforme avanza la enfermedad. La evidencia demuestra una marcada relación entre la deficiencia de vitamina D y la morbimortalidad en este tipo de pacientes. También aumenta la incidencia de sufrir hiperparatiroidismo, aumentando el riesgo cardiovascular, la tensión arterial, mayor riesgo de diabetes, enfermedades neoplásicas y autoinmunes. Se ha visto que el índice de masa corporal también influye en la cantidad de producción de vitamina D, ya que esta se almacena en el tejido adiposo con mayor masa grasa¹⁰.

El proceso por el que se produce una deficiencia de vitamina D en pacientes con insuficiencia renal tiene relación con los niveles de calcio y fósforo, ya que conforme avanza la enfermedad renal y disminuye el filtrado glomerular, se produce un aumento del fosforo, que a su vez da lugar a una hipocalcemia, (agravada por la disminución de la producción de vitamina D). La hipocalcemia da lugar a una activación de la hormona paratiroidea para compensar los niveles de calcio y fósforo, causando un hiperparatiroidismo secundario volviendo los huesos frágiles, conociéndose como osteodistrofia renal (enfermedad renal, 2016) viéndose disminuida la reabsorción renal de la enzima hidroxilasa y la enzima estimulante 24-hidroxilasa, responsables del catabolismo de la vitamina D en su forma activa en el riñón, el calcitriol^{3,10}.

Tabla 2. Factores que contribuyen a la disminución del metabolismo de la vitamina D

Producción

- **Exposición insuficiente a la luz solar.**
- **Baja ingesta dietética de vitamina D.**
- **Absorción intestinal alterada.**
- **25-hidroxilación hepática alterada.**
- **Pérdida de 25 (OH)-D en casos de proteinuria grave.**

Activación:

- **Filtración glomerular reducida de 25 (OH)-D a causa de una TFG baja.**
- **Recaptación alterada de 25 (OH)-D por la reducción de la expresión renal de megalín o LRP2.**
- **Reducción de la actividad de la 1-hidroxilasa por la pérdida de la masa renal.**

Activación:

- **Mayor degradación de 25 (OH)-D inducido por los niveles altos de fósforo.**

Fuente: Extraída de Cardoso, Pereira (2018).

3.3. SARs-CoV-2.

La enfermedad por coronavirus es una pandemia mundial causada por el virus SARS-CoV-2, familia de los Coronaviridae de virus ARN monocatenario que está causando millones de muertes en todo el mundo. Está relacionado con los agentes causales que con más frecuencia dan lugar a infecciones del tracto respiratorio, pudiendo desencadenar una enfermedad pulmonar grave progresando a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Este síndrome es causado por una activación inmune incontrolada de citoquinas. Los factores de riesgo asociados a la gravedad de esta infección son la edad avanzada, la obesidad, diabetes e hipertensión¹¹. Esta enfermedad no afecta de igual manera a los pacientes que tienen ERC según en el estadio que se encuentren^{4,9}. En los primeros estadios es donde se encuentran el menor riesgo de que el cuadro de infección por SARs-CoV-2 sea grave. En cambio, en el estadio 5, donde se lleva a cabo la terapia renal sustitutiva, encontramos a los pacientes más susceptibles de sufrir una infección por Sars-CoV-2, ya que su inmunidad

está más deprimida. A pesar de ello, son los que menos síntomas y alteraciones de parámetros analíticos tienen, si los comparamos con la población general. Estos pacientes, tras la infección, tienen una alta tasa de mortalidad, la que se asocia a problemas cardiovasculares, cerebrovasculares e hiperpotasemia. En estos pacientes la infección va a ocasionar una alteración inflamatoria subclínica que puede llevar al desarrollo del desgaste proteico energético tras activarse la cascada inflamatoria, y afectando al estado nutricional del paciente. Todo esto se ve agravado por la inactividad física¹².

También hay una relación en cuanto a la gravedad y el rango de edad de los pacientes afectados por SARS- Cov-2, ya que los pacientes ancianos tienen más riesgo a sufrir deficiencia de vitamina D por falta de 7-dehidrocolesterol en la piel. Esta carencia, asociada al mayor índice de enfermedades crónicas, y al consumo de ciertos medicamentos que disminuyen los niveles de la propia vitamina, hace que se agrave el cuadro aún más, y sean el grupo de edad de mayor riesgo de sufrir grandes repercusiones⁴.

Por ello, mantener unos niveles adecuados de vitamina D, llevando una dieta equilibrada y nutritiva, va a hacer que los factores de riesgo implicados en la gravedad de la infección por coronavirus se vean disminuidos.

4. Justificación del estudio.

Dada la importancia que la pandemia por la infección SARs-CoV-2 ha causado a nivel mundial y la gran cantidad de impedimentos que ha ocasionado a la salud de la población y al sistema sanitario, es importante saber que aspectos hacen que el virus no ocasione graves cuadros para poder controlar la epidemia. Este virus posee un cuadro clínico bastante amplio, que abarca desde un cuadro asintomático hasta una neumonía grave con insuficiencia respiratoria y shock séptico ¹².

Tras surgir esta nueva pandemia, se han realizado multitud de estudios para demostrar y analizar qué factores intervenían en mayor o

menor medida en el cuadro de gravedad de los pacientes y en la mortalidad. Los resultados que mas auge están teniendo son con respecto a los niveles de vitamina D en los cuadros mas graves. Se ha ido demostrando que esta vitamina, en pacientes afectados de covid-19 ha conseguido disminuir la gravedad del cuadro, consiguiendo disminuir los días de ingreso y mejorando la recuperación, además de generar un costo-beneficio muy eficaz al resultar económica y segura⁴.

Por todo ello, sí que se podría decir que el control sérico de la vitamina D en los pacientes infectados por covid-19 ayudaría a controlar el agravamiento del cuadro.

Se plantea este estudio para valorar si esa relación se establece en los pacientes con insuficiencia renal crónica en terapia renal sustitutiva con hemodiálisis, ya que se ha visto que estos pacientes cursan con un cuadro atípico que aumenta la tasa de mortalidad a causa de complicaciones cardio y cerebrovasculares, además de que estos pacientes sufren de una deficiencia de vitamina D al encontrarse en mecanismo de activación de la misma detenido por el fallo renal.

5. Hipótesis.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica con niveles óptimos de vitamina D sufren menos infecciones respiratorias y menos agravamiento de su enfermedad, que los pacientes con niveles deficitarios de vitamina D.

6. Objetivos de la investigación.

Objetivo general:

- Determinar la relación entre las infecciones respiratorias y los niveles de vitamina D en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Objetivos específicos:

- Definir la enfermedad renal crónica y sus características.

- Analizar los niveles de vitamina D en pacientes sometidos a terapia renal sustitutiva.
- Estimar la incidencia de infección respiratoria en pacientes con enfermedad renal crónica.
- Establecer el primer paso para futuras investigaciones para mejorar los niveles de salud y factores de riesgo de los pacientes con enfermedad renal crónica.

7. Materiales y métodos.

– Tipo de diseño.

Se va a llevar a cabo un estudio observacional, retrospectivo, analítico no experimental de casos y controles realizado en la clínica de hemodiálisis Fresenius Medical Care de El Palmar en Murcia.

– Población diana y población a estudio.

La población diana serán los pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a terapia renal sustitutiva como mínimo durante 6 meses, con edades comprendidas entre los 18 y 90 años.

La variable de interés será la presencia o no de infecciones respiratorias a lo largo del año 2020, correspondiendo al grupo casos la presencia de enfermedad respiratoria, y el grupo control la no presencia de enfermedad respiratoria. Las variables con la que se comparará será los niveles de vitamina D durante ese mismo año.

Se seleccionará una población de 190 pacientes pertenecientes al área de salud I de la Región de Murcia entre 18 y 90 años que acudan a realizarse hemodiálisis a la clínica de diálisis del palmar Fresenius Medical Care, cuyo hospital de referencia es el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y que lleven mínimo 6 meses sometidos a tratamiento renal sustitutivo.

– **Criterios de inclusión y exclusión.**

A continuación, se enumerarán los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados con insuficiencia renal crónica sometidos a terapia renal sustitutiva.
- Pacientes con edades comprendidas entre 18 y 90 años.
- Acudir a la clínica de Hemodiálisis Fresenius Medical Care 3 sesiones a la semana durante al menos 6 meses.
- Pertener al área de salud I de la Región de Murcia.
- Aceptar la participación del estudio de manera voluntaria, dando su consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Paciente que se nieguen a participar voluntariamente.
- Pacientes desplazados temporalmente a la zona de salud.
- Personas que presenten dificultad para comunicarse a causa de la barrera idioma.
- Pacientes que lleven menos de 6 meses en terapia renal sustitutiva.

El paciente se considera incluido en el estudio cuando otorgue su consentimiento informado, siempre que cumpla los criterios de inclusión, y podrá retractar su decisión del uso de sus datos analíticos e historia clínica, en cualquier momento del estudio, revocando el consentimiento informado.

– **Cálculo del tamaño de la muestra.**

Tras revisar la bibliografía, se estima una incidencia media de pacientes que sufren infecciones respiratorias y tienen niveles bajos de vitamina D de un 15%.

Queremos medir una serie de 6 variables explicativas por lo que necesitamos un mínimo de $10 \times 6 = 60$ eventos de la respuesta. Como sabemos que la incidencia de que ocurra el evento es de un 15%, el tamaño muestras total que se necesitaría para realizar el estudio sería $70 \times 0,15 = 467$ sujetos.

Se estima un porcentaje de perdidas muy bajo, ya que la mayoría de los pacientes que acuden a la clínica donde se va a realizar el estudio cumplen con los criterios de inclusión planteados. A sí mismo, tampoco se prevé pérdidas por negativa a participar en el estudio, ya que es un estudio observacional y no va a interferir en su tratamiento habitual.

– **Método de muestreo.**

El objeto del método de muestreo es observacional y de análisis longitudinal retrospectivo, con un muestreo no probabilístico por conveniencia, donde se incluirán como sujetos a los pacientes con ERC que acudan a la clínica de hemodiálisis que cumplan los criterios de inclusión.

Se lleva a cabo una distinción por bloques de edad y diferenciando entre sexo masculino y femenino para evitar, con tal fin, el sesgo de confusión. Además, se hará distinción entre aquellos pacientes que consuman suplementos de vitamina D y los que no, y aquellos que realicen ejercicio o los que no.

– **Método de recogida de datos.**

Lo primero es conseguir la aceptación por parte de la dirección médica para realizar el proyecto. Una vez conseguida se llevará a cabo una captación a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión marcados durante las sesiones de hemodiálisis.

Se realizará una revisión de datos de la historia clínica para poder realizar los grupos de nuestro estudio. Se hará distinción entre aquellos que hayan sufrido alguna infección respiratoria y los que no. Se incluirán datos como el género, la edad, tiempo de inicio de la enfermedad renal, inicio de la terapia renal sustitutiva, otras enfermedades asociadas, y la medicación que consuman. Además, se realizará una pequeña entrevista para ver el nivel de actividad física que realizan los pacientes y se verá cómo ha influido la pandemia en esa actividad. Por último, se comprobará si consumen o no suplementos de vitamina D.

Una vez recogidos los datos demográficos de interés de la muestra, se procederá a analizar las historias clínicas de los pacientes y realizar el grupo de casos y el grupo de control. Además, se recopilarán las analíticas realizadas a lo largo del año 2020 para analizar los niveles de vitamina D de los sujetos durante ese año. Para analizar los niveles de Vitamina D se considerarán los niveles séricos de 25-(OH)-D, estableciendo los valores, por consenso, en la Sociedad Europea de Endocrinología en:

- Deficiente: < 20 ng/mL.
- Insuficiente: 20-29 ng/mL.
- Óptimos: \geq 30 ng/mL.

– **Variables.**

Tabla 3. Variables dependientes.

VARIABLE	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Infección respiratoria	Si/No	Cualitativa nominal dicotómica
Niveles Vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiente: < 20 ng/mL. • Insuficiente: 20-29 ng/mL. • Óptimos: \geq30 ng/mL. 	Cualitativa ordinal

Tabla 4. Variables independientes.

VARIABLE	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Edad	<ul style="list-style-type: none"> • 18-40 años • 41-60 años • 61-80 años. • >80 años 	Cuantitativa continua.
Sexo	Hombre/Mujer	Cualitativa nominal dicotómica.
Ejercicio	<ul style="list-style-type: none"> • Menos de 30min/día. • Entre 30-60 min/día • Más de 60 min/día 	Cualitativa ordinal
Tiempo en diálisis	<ul style="list-style-type: none"> • < 6 meses • > 6 meses. 	Cuantitativa continua.
Suplementación Vitamina D	Si/No	Cualitativa nominal dicotómica.

– **Descripción del seguimiento.**

La intervención irá dividida en dos fases. La primera irá encaminada en captar a los pacientes y recibir el consentimiento informado de cada uno de ellos. Se llevará a cabo la separación en grupo casos y grupo control. Se seleccionará como grupo casos aquellos pacientes que hayan padecido alguna infección respiratoria y como control aquellos que no hayan padecido ninguna infección respiratoria en el año 2020. Una vez establecidos los grupos se llevará a cabo un análisis de los niveles de vitamina D en las analíticas de ese mismo año para establecer si existe una relación causal entre ambas variables.

– **Estrategia de análisis estadístico: test y procedimientos.**

En el análisis estadístico se utilizará para la variable a estudiar, la medida de asociación Odds Ratio (OR) para calcular la probabilidad de la asociación entre vitamina D e infección respiratoria. Nos reflejará la probabilidad de cuantos de los pacientes con infecciones respiratorias tienen niveles insuficientes o deficientes de vitamina D, comparando con la probabilidad de que los que no hayan sufrido ninguna

infección respiratoria tengan los niveles bajos. También se calculará un análisis univariante mediante la prueba chi cuadrado (χ^2) para conocer la existencia o no de independencia de muestras variables dependientes y el intervalo de confianza (establecido al 95%) para establecer los límites. Si la asociación es >1 se establecerá como positiva, es decir presentar niveles insuficientes de vitamina D se relaciona con mayores casos de infecciones respiratorias; si el resultado es >1 se establece como negativa, es decir, el hecho de presentar niveles insuficientes de vitamina D no se relaciona con mayores casos de infecciones respiratorias y se consideraría factor protector. Si la asociación es igual a 1 no hay asociación entre las variables.

A cada paciente se le asigna un código para preservar la identidad, y usando el programa estadístico SPSS, se rellenará dependiendo las respuestas de cada paciente con respecto a las cuestiones realizadas: sexo, edad, consumo de suplemento de vitamina D, realización de ejercicio, duración de ejercicio, infecciones respiratorias y niveles séricos de vitamina D.

Se realizará para las variables continuas los siguientes estadísticos descriptivos: media, desviación estándar (DE), error estándar, índice de confianza (IC) 95%, percentiles, número de casos (n) y datos perdidos (si los hubiese).

Para las variables categóricas se obtendrá el % total respecto a la columna y el número de casos en cada categoría.

– **Programa estadístico a utilizar.**

Se usará para establecer la relación de ambas variables el programa estadístico SPSSv25 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, EE.UU.), estableciéndose como intervalo de confianza un 95% y una significación de $p < 0,05$.

8. Aplicabilidad y utilidad de los resultados si se cumpliera la hipótesis.

Con la realización de este estudio se plantea comprobar si la relación existente entre los niveles insuficientes de vitamina D y la frecuencia de infecciones respiratorias demostrados en diversos estudios también existe en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis.

Si la hipótesis planteada se cumpliera, este estudio nos ayudaría a llevar a cabo una prevención primaria en la aparición de infecciones, o secundaria mediante la detección precoz de esos niveles deficientes evitando que el cuadro de infección respiratoria se agrave, evitando la gran mortalidad que esta enfermedad causa en todo el mundo.

Si se comprobaba la relación, tras analizar mensualmente los niveles de los pacientes, se adaptará la implantación de suplemento de vitamina D a aquellos pacientes que lo necesiten. Con ello, se logrará llevar una buena prevención de enfermedades por parte del profesional sanitario, ayudando a que los pacientes lleven a cabo una mejor adaptación a la situación estresante en la que se encuentran y, por ende, mantengan una mejor calidad de vida.

9. Estrategia de búsqueda bibliográfica.

Para la realización de este estudio se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos como Medline, Cuiden, ScienceDirect, Cochane Library y PubMed. Los descriptores de salud (DesC) empleados para la búsqueda han sido: insuficiencia renal crónica, hemodiálisis, vitamina D, calcifediol, infección respiratoria, SARs-CoV-2. Los correspondientes términos MeSh (Medical Subject Heading) son: renal insufficiency chronic, renal dialysis, Vitamin D, calcifediol, Coronavirus infections, SARs-CoV-2.

Se hizo una búsqueda bibliográfica en febrero de 2021, estableciendo como criterios de búsqueda los artículos publicados entre 2016 y 2021, en inglés y español. Se encontraron un total de 31 artículos, de los cuales se seleccionaron aquellos que nos ayudaban a responder la pregunta de investigación planteada para el proyecto.

10. Limitaciones y posibles sesgos, y métodos utilizados para minimizar los posibles riesgos.

Para la realización de este proyecto de investigación podemos encontrar alguna limitación como puede ser la negativa de los pacientes a participar en dicho estudio, haciendo que la muestra se vea mermada a la hora de seleccionar a los participantes, o incluso la retirada de los participantes de su consentimiento en cualquier momento del estudio.

Con respecto a los sesgos, encontramos en primer lugar el sesgo de selección. Este sesgo ocurrirá cuando la muestra ha sido seleccionada por voluntariedad de los participantes, por lo que podemos encontrar una muestra poco representativa. Otro sesgo que se puede encontrar sería el sesgo de Berkson. Es considerado un sesgo de selección dentro de los estudios de casos y controles que se realizan dentro de un medio hospitalario. Se consigue evitar este sesgo, para garantizar la validez de nuestra muestra, mediante el principio de población base. En nuestro caso, se parte de enfermos renales en terapia de hemodiálisis, y no de pacientes han sido ingresados por sufrir infecciones respiratorias.

También se podría encontrar el sesgo del observado o efecto de Hawthorne, dada la estrecha relación que se tiene con los pacientes sujetos de estudio, ya que saben que están siendo evaluados al ser informados de dicho estudio y al realizar el pequeño cuestionario al principio de la investigación sobre sus hábitos de vida.

Tras realizar el estudio también se pueden encontrar sesgos o errores, como el error de tipo I o II, que se pueden dar al rechazar o aceptar la hipótesis nula, siendo verdadera o falsa, respectivamente.

11. Posibles problemas éticos. Ley de protección de datos. Se especificará si es necesario el consentimiento informado de los pacientes.

La realización de este proyecto de investigación se realizará de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki. Además, se tendrá en cuenta la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal con el objetivo de garantizar y proteger el tratamiento de los datos personales, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas, y especialmente de su honor e intimidad personal y familiar. Se preservará su identidad mediante la asignación de un código a cada participante, y los datos solo serán conocidos por el personal responsable del centro, así como por las autoridades sanitarias.

El primer paso que se debe hacer es obtener la autorización por parte de la dirección médica, así como la dirección del centro de la clínica de diálisis Fresenius Medical Care de El Palmar en Murcia, para poder llevar a cabo dicho estudio en sus instalaciones. Además, es primordial obtener la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica.

Una vez obtenido, se debe obtener el consentimiento informado de los pacientes que van a participar en el estudio, para poder usar sus datos en la investigación. Se le explicará en que va a consentir el estudio, los propósitos que se pretenden conseguir y se le especificará la voluntariedad en la participación. También se le recordará que pueden revocar su participación en cualquier momento del estudio, si así lo desean.

El uso de los datos de los pacientes se hará cumpliendo con las leyes de biomedicina, sin olvidar la Declaración de Helsinki para salvaguardar sus derechos, además de seguir los principios bioéticos básicos de autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia, descritos por Beauchamp y Childress.

12. Calendario y cronograma previsto para el estudio.

El proyecto de este estudio se llevará a cabo a lo largo del año 2021 y se dividirá en dos fases. La primer (de febrero a junio) donde se procederá a realizar el diseño del proyecto para su posterior aprobación; y una segunda etapa (de julio a diciembre) donde tras la aprobación por el comité se llevará a cabo el proyecto de investigación.

De febrero a junio se llevará a cabo la selección del proyecto, así como el diseño y planteamiento del mismo. En marzo, tras seleccionar el diseño, se procederá a realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva en distintas bases de datos, que nos servirán para desarrollar el marco teórico y la justificación del estudio. Al finalizar el proyecto se presentará al comité ético del centro para obtener la aprobación para continuar con la investigación. Tras la presentación al comité aprobación, se procederá a recoger el consentimiento informado de cada participante, así como la recogida de los datos necesarios para la investigación. Se analizarán todos los datos recogidos y se procederá a presentar las conclusiones y discusiones de dicho estudio. Por último, se publicarán los resultados obtenidos para que sirvan de guía para futuras investigaciones.

Año 2021	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Diseño proyecto					
Búsqueda bibliográfica					
Desarrollo marco teórico y justificación.					
Diseño y objetivos.					
Metodología.					
Solicitud de aprobación por comité de ética.					

Si se aprueba el proyecto por el comité de ética, se continua con el estudio.

Año 2021	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Cumplimiento criterios.						
Consentimiento informado.						
Recogida datos.						
Análisis de datos.						
Resultados						
Discusión y conclusiones.						
Publicación.						

13. Personal que participará en el estudio y cuál es su responsabilidad.

Para la realización de este proyecto será necesaria la participación de un enfermero, que realizará la recogida de datos durante las sesiones de hemodiálisis en el centro de trabajo de forma voluntaria. Así mismo, será ayudado por parte del medico responsable para que le facilite las analíticas realizadas en el último año, así como la historia clínica para observar si ha sufrido a lo largo del año 2020 alguna infección respiratoria. Tras tener todos los datos recogidos, se procederá a analizar los datos y se procederá a registrar los resultados y las conclusiones obtenidas.

14. Instalaciones e instrumentación.

Se llevará a cabo el estudio de investigación en el centro de diálisis Fresenius Medical Care de El Palmar, en Murcia. Durante las sesiones de hemodiálisis se recogerán los datos necesarios por parte de los pacientes.

Se necesitará para su realización un ordenador (presente en el centro de diálisis) para poder registrar los datos de manera informática y para acceder al programa informático para obtener los datos estadísticos. Se acudirá en días libres fuera de turno laboral para poder acceder a los datos necesarios para llevar a cabo el análisis de los mismos.

15. Presupuesto.

Para la realización del proyecto, y como se ha ido detallando en apartados anteriores, se han presupuestado las cantidades establecidas en la tabla 5. Se ha reducido al mínimo el coste de la investigación al ser la participación, tanto de los pacientes como del personal, voluntario. También se ahorrará presupuesto al aprovechar las sesiones para recoger los datos y por aprovechar los ordenadores ya presenten en el centro.

Tabla 5. Presupuesto.

Personal.	Gratuito (Voluntario).
Material fungible:	
- Papel y fotocopias.	80 euros.
- Bolígrafos.	4 euros.
Material no fungible:	
- Sillas, mesas, ordenador, mobiliario clínica.	Gratuito.
Desplazamientos.	350 euros.
Instalaciones de la clínica.	Gratuito.
Publicación.	250 euros.
Otros.	100 euros.
Total.	784 euros.

16. Bibliografía.

1. Espinosa-Cuevas MA. Enfermedad renal. *Gac Med Mex.* 2016;152(1):90-96.
2. Gutiérrez-Rufin M, Polanco-López, C. Enfermedad renal crónica en el adulto mayor. *Rev Finlay [Internet].* 2018 [Citado 30 May 2021]; 8(1): 1-8. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/583>
3. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, Del Pino MD, Guallar-Castillón P, de Álvaro F, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología.* 2018; 38(6):606-615.
4. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020; 4:1-9.
5. Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists. *Actas Dermosifiliogr.* 2019; 110(4):262-272.
6. Rodríguez-Tort A, Montelongo Mercado EA, Martínez-Cuazitl A, Puente-Nieta AV, Reyes-Pérez RA. La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. *Rev Sanid Mil.* 2020; 74 (1-2):106-113.
7. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, et al. A. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol.* 2020; 183(5):R133-R147.
8. Zemb P, Bergman P, Camargo CA, Cavalier E, Cormier C, Courbebaisse M, Hollis B, Joulia F, Minisola S, Pilz, et al. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 22:133-134.
9. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health.* 2020;13(10):1373-1380.
10. Cardoso MP, Pereira LAL. Native vitamin D in pre-dialysis chronic kidney disease. *Nefrología.* 2019;39(1):18-28.

11. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol.* 2021;74(1):168-184.
12. Caverni-Muñoz A, Pérez-Torres A, Lou-Arnal LM, Sanz-París A, Vidal Peracho C, Latorre-Catalá JA et al. Consenso multidisciplinar sobre la valoración y el tratamiento nutricional y dietético en pacientes con enfermedad renal crónica e infección por SARS-CoV-2. *Nefrología.* 2021.



17. Anexos.

Anexo 1. Inscrito de consentimiento informado.



