

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Master Universitario Oficial en  
Investigación en Medicina Clínica**



**“EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE  
VITAMINA D SOBRE LA PROGRESIÓN Y  
MORTALIDAD DE LA ENFERMEDAD  
COVID-19 EN ANCIANOS”**

**TRABAJO FIN DE MASTER**

**Convocatoria – 2020/2021**

Autor: D. Miguel Sánchez Ortiz

Director: Dr. D. Joaquín Portilla Sogorb



Dr. D. Joaquín Portilla Sogorb.

Certifica:

Qué el Trabajo Final de Máster titulado: “Evaluación de los niveles de Vitamina D sobre la progresión y mortalidad de la enfermedad COVID-19 en ancianos hospitalizados.” Ha sido realizado bajo mi dirección por el alumno D. Miguel Sánchez Ortiz.

Alicante, 23 Julio de 2021





## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN .....	5
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	10
4. MATERIAL Y MÉTODO .....	11
4.1 Tipo de estudio.....	11
4.2 Ámbito de realización .....	11
4.3 Población de estudio .....	11
4.4 Recogida de datos .....	12
4.5 Variables .....	13
4.6 Seguimiento de los pacientes .....	15
4.7 Análisis estadístico .....	15
4.8 Limitaciones y posibles sesgos del estudio.....	16
4.9 Consideraciones éticas .....	16
5. RESULTADOS .....	18
5.1 Descripción de la población de estudio. ....	18
5.2 Análisis según el valor de vitamina D .....	24
5.3 Análisis del tratamiento con Vitamina D.....	26
6. DISCUSIÓN.....	29
7. CONCLUSIONES .....	34
A) BIBLIOGRAFÍA.....	35
B) ANEXOS.....	40



## **Listado de figuras.**

Ilustración 1 Diagrama de la población a estudio.....	12
Ilustración 2 Edad.....	18
Ilustración 3 Estancia media hospitalaria. ....	22
Ilustración 4 Vitamina D. ....	23
Ilustración 5 Grupos de vitamina D.....	24
Ilustración 6 Tratamiento hospitalario con vitamina D y mortalidad.....	28

## **Listado de tablas**

Tabla 1 Variables continuas de la población de estudio.....	20
Tabla 2 Variables cualitativas de la población de estudio.....	21
Tabla 3 Variables continuas según valor de vitamina D. ....	25
Tabla 4 Variables cualitativas según valor de Vitamina D .....	26
Tabla 5 Tratamiento hospitalario con vitamina D y mortalidad.....	27

## **Listado de siglas**

ABVD Actividades Básicas Vida Diaria.

DM2 Diabetes tipo 2.

EH estancia hospitalaria.

EPOC Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

ERC Enfermedad Renal Crónica.

HTA hipertensión arterial.

MIH mortalidad intrahospitalaria.

MNA- SF Mini Nutritional Assessment Short Form.

SDRA Síndrome Distrés Respiratorio Agudo.





# 1. RESUMEN

## Objetivos:

- Conocer la prevalencia de deficiencia de Vitamina D en los ancianos ingresados con diagnóstico de COVID-19.
- Analizar si la deficiencia de Vitamina D se relaciona con un peor pronóstico en los pacientes con COVID-19.
- Conocer si la suplementación con Vitamina D durante el ingreso se relaciona con menor mortalidad intrahospitalaria (MIH) y menor estancia hospitalaria (EH).

## Material y Método:

Estudio de cohortes retrospectivo. Pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19, en el servicio de geriatría del Hospital San José-Teruel entre marzo a noviembre de 2020 con niveles séricos de vitamina D durante ingreso. Se recogieron variables sociodemográficas y clínicas. Clasificación según niveles de vitamina D: Normal ( $\geq 30$  mg/dl), insuficiencia (20-29 mg/dl), deficiencia (10-19 mg/dl), deficiencia severa ( $< 10$  mg/dl).

## Resultados:

117 pacientes fueron incluidos en el estudio. Edad media: 86,16 años (DS 7,37). Mujeres: 67 (57,3%). Institucionalizados: 76 (65%). Malnutridos según MNA-SF: 36 (45%). Dependientes para ABVD según índice de Barthel: 88 (81,5%). Comorbilidad: HTA 92 (78,6%), cardiopatía 59 (50,4%), demencia 57 (48,7%), ERC 39 (33,3%), DM2 34 (29,1%), EPOC 15 (12,8%). Neumonía por SARS-CoV-2: 81 (69,2%). EH: 15,3 días. MIH: 42 (35,9%).

Vitamina D normal: 28 (23,9%), Insuficiencia 23 (19,7%), deficiencia 66 (56,5%), 32 personas con deficiencia severa. 60 pacientes recibieron suplementación con Calcifediol 0,266 mg o Colecalciferol 400 UI. Al analizar las variables de estudio entre pacientes con vitamina D normal o insuficiencia versus deficiencia de vitamina D, no se observó diferencias clínicas estadísticamente significativas.

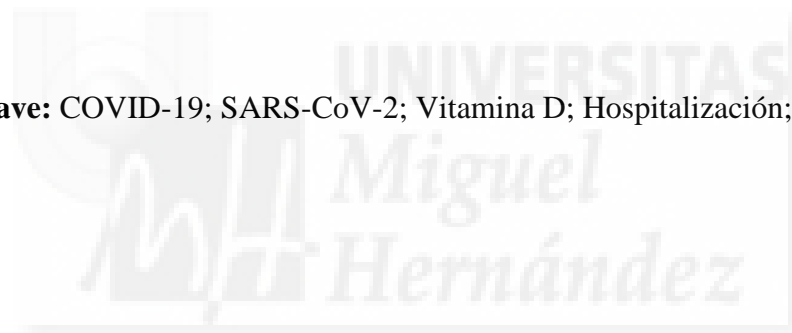
Al analizar tratamiento con vitamina D intrahospitalaria y fallecimiento, se observó mayor número de fallecidos en el grupo sin tratamiento (28) (p 0,004). Al comparar la

estancia hospitalaria y tratamiento con Vitamina D intrahospitalaria: Estancia media 13,23 en el grupo sin tratamiento vs 17,25 en el grupo con tratamiento sin diferencias estadísticamente significativas.

**Conclusiones:**

- Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en los ancianos hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital San José de Teruel.
- No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas al comparar, comorbilidad, estado nutricional, estado funcional, estancia hospitalaria y mortalidad entre los grupos con y sin deficiencia de vitamina D.
- Los pacientes que recibieron tratamiento con suplementos de vitamina D durante su hospitalización presentaron menor mortalidad comparados con los que no lo recibieron.

**Palabras clave:** COVID-19; SARS-CoV-2; Vitamina D; Hospitalización; Ancianos.



## ABSTRACTS

### Objectives:

- To describe the prevalence of Vitamin D deficiency in elderly patients admitted with a diagnosed of COVID-19.
- To analyse the influence of vitamin D deficiency on the prognosis in patients with COVID-19.
- To analyse whether Vitamin D supplementation during admission is related to lower in-hospital mortality (MIH) and shorter hospital stay (EH).

### Material and Method:

Observational, retrospective cohort study. Patients diagnosed with COVID-19, admitted to the geriatrics unit of the Hospital San José-Teruel between March and November 2020 with vitamin D values during admission. Sociodemographic and clinical variables were collected. Classification according to vitamin D levels: normal ( $\geq 30$  mg/dl), insufficiency (20-29 mg/dl), deficiency (10-19 mg/dl), severe deficiency ( $< 10$  mg/dl).

### Results:

117 patients were included in the study. Mean age: 86.16 years (SD 7.37). Women: 67 (57.3%). Institutionalised: 76 (65%). Malnutrition according to MNA-SF: 36 (45%). Dependence for ABVD according to Barthel index: 88 (81.5%). Comorbidity: HTA 92 (78.6%), heart disease 59 (50.4%), dementia 57 (48.7%), CKD 39 (33.3%), DM2 34 (29.1%), COPD 15 (12.8%). SARS-CoV-2 pneumonia: 81 (69.2%). EH: 15.3 days. MIH: 42 (35.9%).

Vitamin D normal: 28 (23.9%), deficiency 23 (19.7%), deficiency 66 (56.5%), 32 with severe deficiency. 60 patients received supplementation with Calcifediol 0.266 mg or Cholecalciferol 400 IU. When analysing the study variables between patients with normal vitamin D or vitamin D insufficiency versus vitamin D deficiency, no statistically significant differences were observed.

When analysing in-hospital vitamin D treatment and death, more deaths were observed in the untreated group (28) (p 0.004). When comparing hospital stay and in-hospital

vitamin D treatment: mean stay 13.23 in the untreated group vs 17.25 in the treated group with no statistically significant differences.

**Conclusions:**

- The prevalence of vitamin D deficiency in elderly hospitalised with COVID-19 in the Hospital San José de Teruel is high.
- When comparing comorbidity, nutritional status, functional status, hospital stay and mortality between the groups with and without vitamin D deficiency were are not observed significant differences.
- Patients who received vitamin D supplementation during hospitalisation had lower mortality compared to those who did not.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; Vitamin D; Hospitalization; Elderly.



## 2. INTRODUCCIÓN

A principios de 2020, se declara la pandemia mundial por la transmisión de un coronavirus. Este nuevo coronavirus ha sido nombrado como SARS-COV-2 y a la enfermedad respiratoria severa causada por él, se le conoce como COVID-19.<sup>(1)</sup> El grupo de pacientes con mayor incidencia de enfermedad grave por COVID-19 es la población de mayor edad con comorbilidades. Siendo el grupo de edad, mayores de 80 años, el de mayor número de casos fallecidos.<sup>(2)</sup>

Las comorbilidades más descritas asociadas a peor evolución y mortalidad son las que incluyen enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, EPOC, cáncer, enfermedad renal crónica, obesidad y ser fumador.<sup>(3)</sup>

No hay síntomas clínicos específicos, se ha descrito que el inicio clínico más habitual entre las personas sintomáticas suele ser la tos, mialgias y cefaleas. También puede variar produciéndose un cuadro diarreico, odinofagia, anosmia y/o disgeusia. En personas de mayor edad además de lo mencionado, en ocasiones se presenta la enfermedad con clínica inespecífica más acorde a lo habitual en otras infecciones respiratorias virales. La neumonía es una manifestación grave, suele acompañar de fiebre, tos, disnea e infiltrados en las imágenes de la radiografía torácica.<sup>(4-6)</sup>

El Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una afección pulmonar potencialmente mortal que impide que llegue suficiente oxígeno a los pulmones y a la circulación, lo que explica la mortalidad de la mayoría de los trastornos respiratorios y la lesión pulmonar aguda. Estudios consideran que la interleucina 10 (IL-10), el factor de necrosis tumoral (TNF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), entre otros, están asociados con el desarrollo del SDRA. Hallazgos clínicos muestran respuestas inflamatorias agravadas durante la infección por SARS-CoV-2, una respuesta a una inflamación pulmonar incontrolada.<sup>(7,8)</sup>

Otras complicaciones descritas por la enfermedad COVID-19 son las arritmias cardíacas, cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca. A demás, se ha observado un aumento de trombosis venosas profundas y embolias pulmonares.<sup>(9)</sup>

El tiempo de recuperación del COVID-19 es variable y depende directamente de la edad, las comorbilidades previas y la funcionalidad del paciente. La recuperación oscila desde

las dos semanas hasta casos prolongados con más de 3 meses. Síntomas persistentes son la fatiga, la disnea, angina de pecho, tos crónica y deterioro cognitivo. <sup>(10-12)</sup>

Ante este nuevo paradigma clínico que plantea la enfermedad COVID-19, nos enfrentamos a otro problema ya conocido y endémico en muchos países del mundo. El déficit de vitamina D. Un 40% de la población mundial tiene déficit de vitamina D, esto puede ser principalmente por factores medioambientales y el nuevo estilo de vida diario con una menor exposición a la luz solar (rayos ultravioleta B). Se define insuficiencia de vitamina D (25-OH) al valor sérico entre 20-29 ng/ml y déficit al valor inferior de 20 ng/ml. <sup>(13)</sup>

El papel de la vitamina D como uno de los factores influyentes en relación con la infección por SARS-CoV-2 puede ser justificado por los siguientes condicionantes: las oleadas epidémicas de mayor incidencia ocurren en el mundo en los meses de invierno, momento en que los niveles de 25-OH-D se encuentran disminuidos; niveles de vitamina D bajos se relacionan como factor de riesgo en los casos de síndrome de estrés respiratorio agudo en otras enfermedades víricas; con el envejecimiento normal se tiende a padecer déficit de vitamina D, son los grupos de mayor edad los que presentan tasas de mortalidad y complicaciones respiratorias más frecuentemente.

Actualmente la evidencia establecida sobre los micronutrientes y el sistema inmunológico, establece que las vitaminas A, C, D y minerales como el selenio y zinc son esenciales para el correcto funcionamiento de la inmunidad innata y la adaptativa. Además, el proceso de envejecer provoca cambios inmunitarios que afectan a su correcto desarrollo, generando un impacto negativo en la respuesta frente a infecciones, procesos autoinmunitarios, neoplasias y respuestas deficitarias frente a vacunas. Esto último, se conoce como inmunosenescencia. <sup>(14, 15)</sup> Disfunción inmunológica, en la cual, las células T CD4 y CD8 periféricas se encuentran reducidas en número y con hiperactividad en los pacientes graves. También se observan altas concentraciones de células T CD4 proinflamatorias y células T CD8 de gránulos citotóxicos. <sup>(16)</sup>

Ambos factores mencionados han contribuido entre otros a que la enfermedad COVID-19 en personas mayores asocie peores resultados en términos de mortalidad.

La deficiencia de vitamina D aumenta el estrés oxidativo, deteriora la función mitocondrial y aumenta la inflamación sistémica. La vitamina D aporta al organismo propiedades antimicrobianas, antioxidantes y antiinflamatorias, además de efectos que

incluyen la inhibición de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, TNF $\alpha$  y producción de INF $\gamma$  a través del receptor de vitamina D. <sup>(17, 18)</sup>

En lo referente al estado nutricional, se diferencia varias fases durante la enfermedad. En fase aguda encontramos un desgaste muscular significativo durante la primera semana por el estado catabólico, con el posterior proceso anabólico durante la fase de recuperación o crónica. Todo ello condicionado a la menor ingesta alimentaria, consecuente pérdida de peso involuntaria, pérdida de masa muscular, alteración de niveles séricos de electrolitos y el estado hídrico del paciente. La presencia de menores reservas musculares o sarcopenia, caso muy prevalente en personas de mayor edad, es un factor que asocia peor pronóstico y mayores complicaciones durante el curso del ingreso hospitalario. <sup>(19)</sup>

Los pacientes afectados por COVID-19 que precisan de hospitalización, es más probable que requieran ingreso en la UCI, e inmovilización relativa o completa. La recuperación completa y la reanudación de las actividades de la vida diaria puede llevar semanas tras el alta. Los ancianos normalmente experimentan una disminución progresiva de la función muscular relacionada con la edad. Toda inmovilización exacerba este proceso mediante una rápida reducción en la síntesis de proteínas en un 30%, la masa magra de las extremidades inferiores en 6,3% y su fuerza muscular.

El resultado final de la pérdida de masa muscular es un impedimento en las actividades de la vida diaria después de alta y un riesgo potencialmente creciente de caídas, fracturas y muerte. La inmovilización aguda y crónica también promueve reabsorción ósea y es probable que los ancianos, la gran proporción de pacientes con COVID-19, experimentarán pérdida ósea aún más grave debido a la hipersecreción de citocinas inflamatorias y tratamiento con altas dosis de glucocorticoides. El efecto perjudicial sobre la masa ósea que sobreviene puede resultar en pérdida ósea, fragilidad y un mayor riesgo de fractura. <sup>(20)</sup>

Niveles séricos elevados de la interleucina-6 y otras citocinas proinflamatorias son características de la inflamación sistémica por COVID-19, esta respuesta se asocia con la gravedad de la enfermedad y los resultados clínicos adversos. Por tanto, la modulación de la respuesta inflamatoria se sugiere como una estrategia terapéutica. La vitamina D puede modular la respuesta inflamatoria a través de sus efectos sobre la inmunidad innata y adaptativa. El calcitriol, el metabolito activo de la vitamina D, se dirige a macrófagos,

células B y T activadas, a través de receptores de la vitamina D e induce la producción de inmunoglobulinas y citocinas. <sup>(21-23)</sup>

La suplementación con vitamina D3 parece tener un efecto importante en la disminución del riesgo de infección y de severidad de la enfermedad. Algunos estudios observacionales y ensayos clínicos han reportado una asociación inversa entre las concentraciones de 25-OH-vitamina D y el riesgo de influenza, neumonía, sepsis y SDRA, especialmente en personas de edad avanzada o con enfermedades crónicas de base. La suplementación con 5,000 UI/d de vitamina D3 durante semanas, podría aumentar rápidamente las concentraciones de 25-OH-vitamina D por encima de 40 ng/mL, lo que podría contribuir en la disminución en el riesgo de infección. <sup>(24)</sup>

Por lo tanto, la enfermedad COVID-19 es un problema en todos los países del mundo, por su rápida progresión que ha colapsado de una forma sin precedentes los sistemas sanitarios y las prestaciones de la seguridad social. No solo es un problema de salud pública, también ha supuesto un cambio social y de relacionarnos en la vida cotidiana de las personas, además de la recesión económica mundial.

El manejo de pacientes graves con COVID-19 es particularmente complejo dada la falta de agentes antivirales específicos para el SARS-CoV-2 y la falta de conocimiento en los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad.

Debido a las alteraciones del sistema inmunológico dependientes de la edad que pueden ser incrementados por déficits nutricionales, un porcentaje relevante de ancianos progresan a una inflamación sistémica insidiosa, afecta principalmente al pulmón, corazón, función renal y sistema de coagulación.

En este contexto, surge el papel de la vitamina D como inmunomodulador de la respuesta ante la infección del coronavirus y así describir una línea más de respuesta orgánica al coronavirus y la posterior hipótesis de la suplementación como alternativa terapéutica, probablemente costo-efectiva. Actualmente la bibliografía en curso es contradictoria respecto a la influencia de los niveles de vitamina D en sangre y más contradictoria sobre la suplementación como resultado de una menor mortalidad. Si es cierto, que la activación de la vitamina D ocurre en múltiples células y tejidos, esto incluye células del sistema inmune innato y adaptativo.



Nosotros, al igual que en algunos estudios con población general, planteamos que el estado nutricional y en particular la deficiencia de vitamina D puede afectar de manera significativa a la evolución clínica del paciente y en consecuencia sobre la mortalidad. También somos conocedores de la mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en mayores por las características particulares del envejecimiento, comorbilidades y el actual aislamiento social y de ocio.

La justificación del estudio se centra en la necesidad de considerar un factor fácilmente reversible, con bajo costo y gran repercusión clínica si se demuestra la significancia estadística, el valor añadido del estudio se centra en el perfil clínico de la población de estudio, son ancianos hospitalizados en una unidad específica de geriatría. La mayoría de ensayos clínicos en curso no centran su hipótesis en la población anciana.



### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

#### **Hipótesis:**

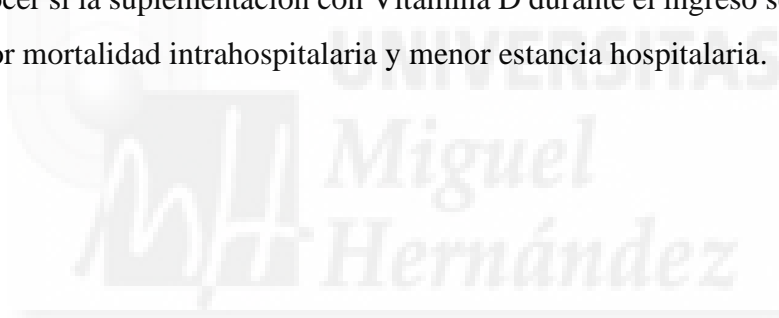
“Los niveles de Vitamina D en los ancianos influyen en la evolución de la enfermedad COVID-19”.

#### **Objetivo primario**

- Analizar la prevalencia de deficiencia de Vitamina D en los ancianos ingresados con diagnóstico de COVID-19.

#### **Objetivos secundarios**

- Analizar si la deficiencia de Vitamina D se relaciona con un peor pronóstico en los pacientes con COVID-19.
- Conocer si la suplementación con Vitamina D durante el ingreso se relaciona con menor mortalidad intrahospitalaria y menor estancia hospitalaria.



## **4. MATERIAL Y MÉTODO**

### **4.1 Tipo de estudio**

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo de cohortes, de base individual, realizado íntegramente en el Hospital Sociosanitario San José de Teruel tras recibir el aprobado del mismo por la Dirección de dicho hospital.

Se estudia del total de pacientes ingresados con diagnóstico COVID-19, dividiendo en grupos en función del nivel de vitamina D.

### **4.2 Ámbito de realización**

El trabajo se realizó íntegramente en el Servicio de Geriatría del Hospital Sociosanitario San José de Teruel. El Hospital San José es un centro sanitario público de gestión pública que atiende las necesidades asistenciales de más de 78.879 habitantes, siendo servicio de atención especializada para 16 zonas de salud: Albarracín, Alfambra, Aliaga, Báguena, Calamocha, Cedrillas, Cella, Monreal del Campo, Mora de Rubielos, Mosqueruela, Santa Eulalia del Campo, Sarrión, Teruel Rural, Teruel Centro, Utrillas y Villel. Hospital especializado en población de edad avanzada subsidiaria de los recursos: 50 camas de hospitalización en la unidad de agudos, convalecencia con o sin rehabilitación y cuidados paliativos, además de 15 camas en hospital de día.

### **4.3 Población de estudio**

La muestra está comprendida por todos los pacientes que precisaron ingreso hospitalario en el Servicio de Geriatría, independientemente de la unidad clínica o profesional sanitario a cargo, durante el 16 marzo de 2020 al 31 diciembre de 2020.

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres mayores de 65 años, cuya estancia mínima en el centro hospitalario sea superior a 24 horas.
- Hospitalizados a cargo del Servicio de Geriatría durante el periodo de estudio.
- Infección de SARS-CoV-2 detectada mediante la técnica PCR nasofaríngea.

Criterios de exclusión:

- Pacientes ingresados por otro motivo clínico que presente infección por SARS-CoV-2 resuelta 10 días antes.
- Problemas con la historia clínica que dificultaran su localización, como: duplicidad de número, localización en otro centro sanitario, procedencia otra comunidad autónoma.

De los 172 ingresos en el periodo descrito, se excluyeron del estudio un total de 55 pacientes: 32 pacientes fueron excluidos porque el ingreso era por otro motivo clínico y no presentaban infección por SARS-CoV-2 o estaba ya resuelta, 6 pacientes con situación clínica de últimos días y 17 pacientes tienen duplicada la historia clínica y/o se encontraban prestadas al ingreso en otros centros sanitarios de Aragón.

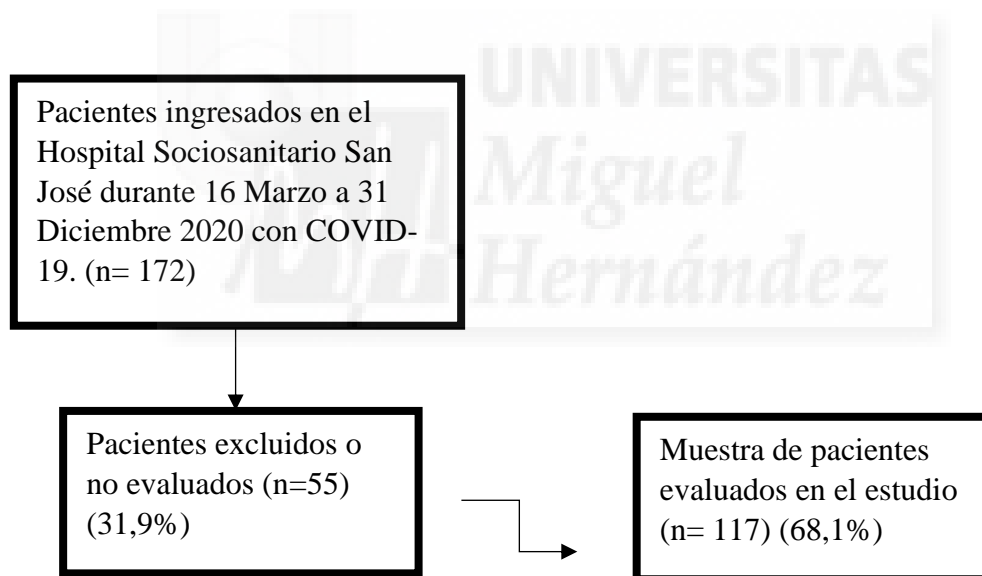


Ilustración 1 Diagrama de la población a estudio.

#### 4.4 Recogida de datos

Los datos fueron recogidos desde el 30 de octubre 2020 al 28 febrero 2021, mediante la revisión de las historias clínicas en papel para la obtención de los datos clínicos de las hojas evolutivas y mediante la revisión de la historia clínica electrónica para la obtención de información como antecedentes personales, datos analíticos y farmacológicos.

Se realizaron múltiples reuniones para determinar las variables de estudio a recoger y como se iba a codificar y recopilar los datos, se creó una tabla Excel de usuario compartido en dos ordenadores del centro para este estudio (Anexo 1).

En la hoja Excel a cada historia clínica se le asignó un número para identificar al paciente y mantener la confidencialidad de los datos.

Se recogieron datos: demográficos, sociales, clínicos, analíticos, farmacológicos y cronológicos de interés de acuerdo a las variables estipuladas.

#### **4.5 Variables**

Demográficas-Social.

- Edad: variable continua, se recoge la edad exacta del paciente.
- Sexo: mujer u hombre.
- Institucionalizado: cualquier persona que viva en algún centro público o privado por necesidad de cuidados, dependencia o enfermedad.

Relacionadas con episodio asistencial.

- Diagnóstico COVID-19: todo paciente ingresado en nuestro centro con enfermedad infecciosa SARS-CoV-2 confirmada en las siguientes situaciones: ingresado pendiente de resultado con posterior positivo, ingresado positivo confirmado desde otro servicio sanitario, ingresado con resultado negativo a la llegada a nuestro centro pero que en el mismo episodio clínico haya sido positivo (convalecencia, paliativo que fue positivo en HOP y previo al alta solicitan ingreso en San José con resultado negativo).
- Vitamina D continua: valor continuo obtenido de la primera analítica que presente este resultado (habitualmente se solicita en las analíticas de hospitalización del primer día).
- Vitamina D cualitativa: Valores de referencia del laboratorio del centro para agrupar en grupo normal: mayor o igual a 30 ng/mL; insuficiencia: 20 a 29 ng/mL; moderada deficiencia: 10 a 19 ng/mL; severa deficiencia: menor de 10 ng/mL.
- MNA- SF: test nutricional realizado por equipo de enfermería, establece grupos según el estado nutricional en: estado nutricional normal (12-14 puntos), riesgo

de malnutrición (8-11 puntos), malnutrición (0-8 puntos). Extraer de la hoja de enfermería.

- Índice de Barthel: test realizado por equipo de enfermería, valora la funcionalidad del paciente previamente al ingreso, clasificando está en independiente (100-90 puntos); dependiente leve (90-60 puntos); Dependiente moderado (60-35 puntos); Dependiente severo (35-20 puntos); Dependiente total (<20 puntos).
- Demencia: hacemos referencia solo aquellos en los que se especifique la demencia como diagnóstico.
- Comorbilidades: incluimos la desnutrición, EPOC, anemia, HTA, DM, obesidad; ERC, enfermedad cardiovascular (ICC, FA, Cardiopatía isquémica), ACV, neoplasia activa y antecedente de fracturas previas.

#### Clínico-radiológico:

- Neumonía sin discriminar bilateral de unilateral.

#### Analítica:

- Leucocitos Totales.
- Neutrófilos Totales.
- Linfocitos Totales.
- Plaquetas.
- PCR
- Procalcitonina.
- Dímero D.
- Ferritina.
- LDH.
- Proteínas Totales.
- Albumina.
- Ac. Fólico.
- Vitamina B12.
- Colesterol total.

#### Suplementación Vitamina D:

- Tomaba suplementos vitamina D previo al ingreso: considerar sola o combinada con calcio.

- Tomaba suplementos vitamina D durante la hospitalización, en los casos de deficiencia.
- Se prescribe al alta hospitalaria la suplementación con vitamina D, en los casos de deficiencia.

#### Suplementación nutricional

- Tomaba suplementos nutricionales previo al ingreso: botella, crema, etc.
- Durante el ingreso se pauta suplementación proteica si precisaba.
- Se prescribe suplemento nutricional al alta hospitalaria.

#### Evolución

- Estancia hospitalaria en días.
- Mortalidad intrahospitalaria.

### **4.6 Seguimiento de los pacientes**

El seguimiento a los pacientes ocurre durante el proceso de hospitalización de forma diaria. Los datos analizados proceden del seguimiento a las personas ingresadas por COVID-19 y que cumplieran los criterios de inclusión establecidos y ninguno de exclusión desde el momento del ingreso hasta el momento del alta del hospital.

### **4.7 Análisis estadístico**

La base de datos fue analizada con la herramienta SPSS.

En la descripción de la población de estudio:

- Las variables cualitativas se midieron las frecuencias absolutas y relativas
- Las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central (mediana y media) y medidas de dispersión (desviación típica). Se representa el número de pacientes por categoría y variable con porcentaje respecto al total muestral.

Para la obtención de resultados sobre los niveles de vitamina D, se realiza estadística inferencial:

- Análisis bivalente con test “Chi cuadrado” y “T-Student”.

#### **4.8 Limitaciones y posibles sesgos del estudio**

Posible sesgo de información derivado de la estimación de los niveles de vitamina D de referencia, estos son dependientes a nuestro laboratorio de análisis clínicos. Aunque verificados y estandarizados con los de consenso y referencia nacional.

El sesgo de información se ha intentado eliminar al recoger los mismos datos en todos los pacientes analizados en el estudio, evitando recoger más información de los pacientes con hipovitaminosis D. Aunque debido a que la recogida de datos se mide, reconstruye y cuantifica después del desarrollo de la enfermedad puede ocurrir este sesgo a la hora de elegir las variables a estudio.

Por las características del estudio, se intentaron controlar los sesgos de selección de los participantes a estudio mediante la exclusión de la población de estudio con duplicidad de número en la historia clínica y/o que se encontraban prestadas en otros servicios sanitarios de Aragón y/o no aparecían en la intranet al pertenecer a otra comunidad autónoma. Por tanto, este sesgo se evita no incluyendo estas situaciones, así no dejar posibles variables sin recoger correctamente, variables que a su vez podían influir sobre la probabilidad de selección y que a su vez esté relacionada con la exposición.

#### **4.9 Consideraciones éticas**

Este estudio se lleva a cabo en cumplimiento de las recomendaciones sobre investigaciones biomédicas en seres humanos que figuran en la Declaración de Helsinki, adoptadas en la Asamblea General de la Asociación Mundial Médica (1996).

Además, cumple con las directrices de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional sobre Armonización (BCP-ICH) y de los requerimientos y normas legales locales aplicables.

Dado el carácter retrospectivo del estudio, se solicitó al Comité Ético de Investigación del Hospital San José, la exención de solicitud de consentimiento informado. No se va a entrevistar a los pacientes ni va a haber extracción de muestras biológicas ni implicaciones farmacológicas específicas para el presente trabajo y la información de



salud obtenida es confidencial, manejada por personal sanitario implicado en el curso clínico de los participantes.

Se ha obtenido la aprobación del presente estudio por parte del Comité Ético de Investigación del Hospital San José, Teruel. La elaboración de dicho trabajo vendrá adecuadamente disociada y codificada para garantizar el anonimato.



## 5. RESULTADOS

La población total de estudio fueron 117 personas, todos ellos cumplen los criterios de inclusión. No se ha realizado seguimiento a los pacientes excluidos. Se han registrado un total de 89 casos de hipovitaminosis D entre los pacientes con COVID-19, una proporción de 76,06%.

### 5.1 Descripción de la población de estudio.

La edad media de las personas ingresadas por COVID-19 fue de 86,16 años, una desviación típica 7,37 años. El paciente más joven tenía 63 años y el de mayor edad tenía 98 años, tal como se muestra en la figura 1. Eran mujeres la mayoría de personas ingresadas, un total de 67 mujeres (57,3%) frente a 50 hombres. Se muestran las características esenciales estudiadas en las tablas 1 y 2.

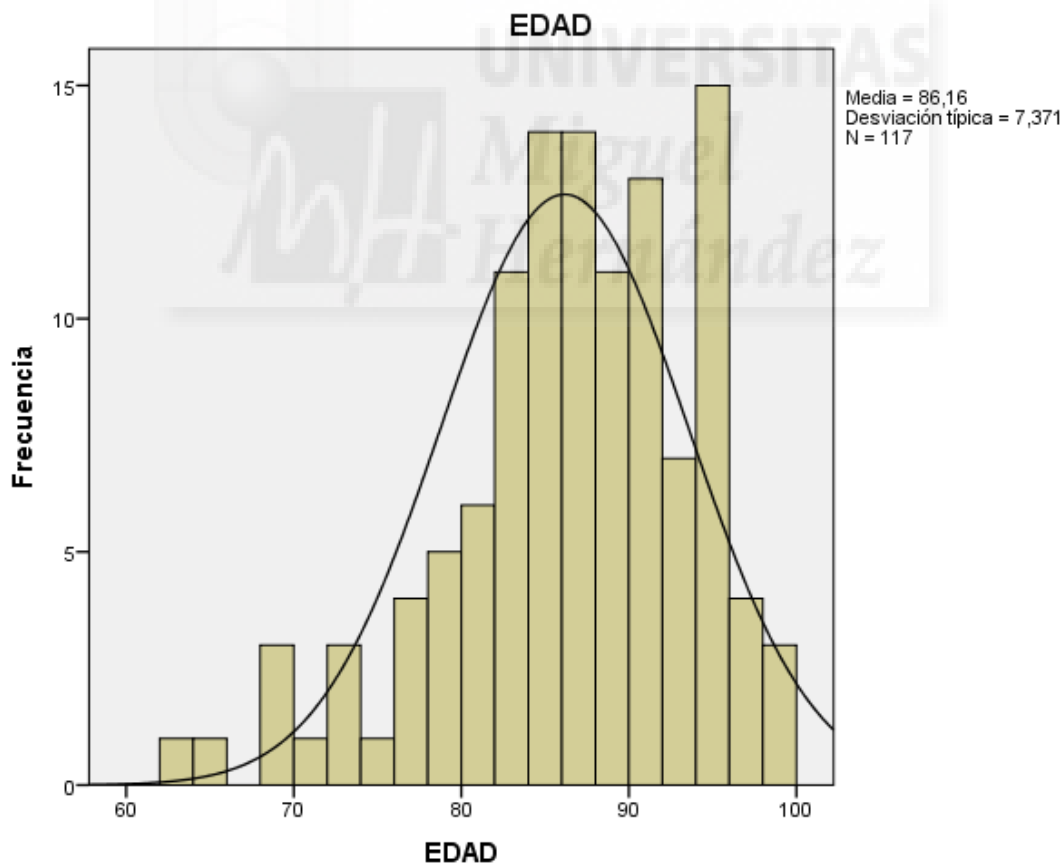


Ilustración 2 Edad

La funcionalidad en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) se registró mediante el Índice de Barthel. Eran independientes para ABVD el 17,1%, en mismo porcentaje los dependientes severos. Dependientes leves y dependientes moderados para ABVD eran 19,7% respectivamente, el grupo de dependientes totales los formaban el 18,8%. Tenían diagnóstico de demencia 57 pacientes (48,7%). El domicilio más frecuente era la residencia de ancianos, registrado en 76 pacientes (65%).

En relación con la nutrición y alimentación se registra al ingreso el test MNA-SF. Este test clasifica en estado nutricional normal, riesgo de desnutrición y malnutrición. El grupo más frecuente fue malnutrición con 36 personas (30,8%), seguido del grupo riesgo de malnutrición con 33 personas (28,2%).

Respecto a las patologías previas, nuestra población de estudio presentaba hipertensión en el 78,6%, diabetes mellitus en el 29,1%, EPOC en el 12,8% ocasiones, anemia crónica el 35,7% de personas, insuficiencia renal crónica un 33,3% y enfermedad cardiovascular 50,4% de personas.



Tabla 1 Variables continuas de la población de estudio.

	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desviación Típica</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Edad</b>	86,16	87	7,37	63	98
<b>Vitamina D</b>	20,29	16,5	13,04	3	57,7
<b>Leucocitos</b>	8602	7710	4935,32	1770	32540
<b>Neutrófilos</b>	7054,32	5720	4716,42	1450	29320
<b>Linfocitos</b>	1140,15	920	1376,037	100	14300
<b>Plaquetas</b>	195077,2	183000	85203,99	7330	483000
<b>PCR</b>	94,68	71,4	93,45	3,4	581,4
<b>Procalcitonina</b>	1,35	0,11	5,27	0	4754
<b>Dímero D</b>	4442,99	1566	9992,03	204	70000
<b>Ferritina</b>	832,51	595	859,07	23	4772
<b>LDH</b>	302,3	284	109,477	149	923
<b>Proteínas totales</b>	6,25	6,2	0,76	3,7	8,2
<b>Albúmina</b>	3,15	3,1	0,49	1,5	4,4
<b>Colesterol</b>	156,46	147	52,02	57	455
<b>Ac. Fólico</b>	6,4	5,05	4,68	0,8	20
<b>Vitamina B12</b>	676,66	548,7	440,58	146,8	2000
<b>Estancia Hospitalaria</b>	15,3	13	11,19	3	68

Tabla 2 Variables cualitativas de la población de estudio.

<b>VARIABLE</b>	<b>CATEGORIA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>	Hombre	50	42,7
	Mujer	67	57,3
<b>Vivienda</b>	Residencia	76	65
	Domicilio	41	35
<b>Vitamina D</b>	30 o más	28	23,9
	20 a 29	23	19,7
	10 a 19	34	29,1
	Menor de 10	32	27,4
<b>MNA- SF</b>	Normal	11	9,4
	Riesgo	33	28,2
	Malnutrición	36	30,8
<b>Índice Barthel</b>	Independiente	20	17,1
	D. Leve	23	19,7
	D. Moderada	23	19,7
	D. Severa	20	17,1
	D. total	22	18,8
<b>Demencia</b>	No	60	51,3
	Si	57	48,7
<b>Diabetes</b>	No	83	70,9
	Si	34	29,1
<b>HTA</b>	No	25	21,4
	Si	92	78,6
<b>Anemia</b>	No	74	63,2
	Si	41	35
<b>E. Renal Crónica</b>	No	78	66,7
	Si	39	33,3
<b>E. Cardiovascular</b>	No	58	49,6
	Si	59	50,4
<b>EPOC</b>	No	102	87,2
	Si	15	12,8
<b>Ac. Cerebrovascular</b>	No	95	81,2
	Si	22	18,8
<b>Fractura previa (1 año)</b>	No	79	67,5
	Si	38	32,5
<b>Cáncer</b>	No	92	78,6
	Si	25	21,4
<b>Neumonía</b>	No	36	30,8
	Si	81	69,2
<b>Mortalidad</b>	No	75	64,1
	Si	42	35,9

En la radiografía torácica de ingreso presentaban neumonía por SARS-CoV-2 un total de 81 pacientes (69,2%).

La estancia media hospitalaria (figura 2) de ingreso fue 15,3 días, con una desviación típica 11,19 días. El ingreso con menor duración fue 3 días y el de mayor duración fueron 68 días. La mortalidad intrahospitalaria fue de un 35,9%.

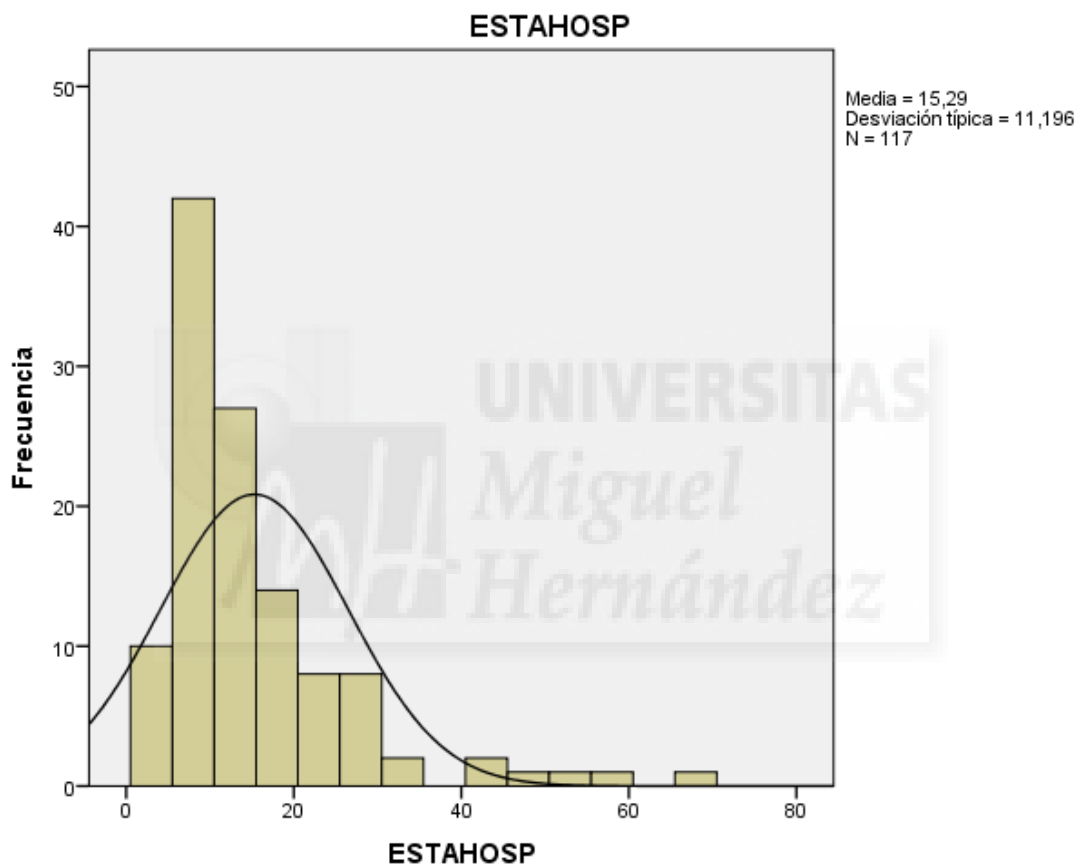


Ilustración 3 Estancia media hospitalaria.

En lo referente a nuestra variable principal, valor de la vitamina D. Hemos observado que el valor medio sérico de vitamina D (figura 3) es 20,29 ng/ml con una desviación típica de 13,04 ng/ml, un mínimo de 3 ng/ml y el valor máximo fue 57,7 ng/ml.

Se codifica por grupos los valores de la vitamina D (figura 4): mayor 30 ng/ml compuesto por 23,9% pacientes, de 20 a 29 ng/ml por el 19,7%, 10 a 19 ng/ml por el 29,1% siendo el grupo más frecuente y menor de 10 ng/ml compuesto por 27,4% pacientes. Por lo tanto,

tenían un nivel de vitamina D normal el 23,9%, insuficiencia el 19,7%, deficiencia 56,5%, de este último grupo, presentaron deficiencia severa el 27,4%.

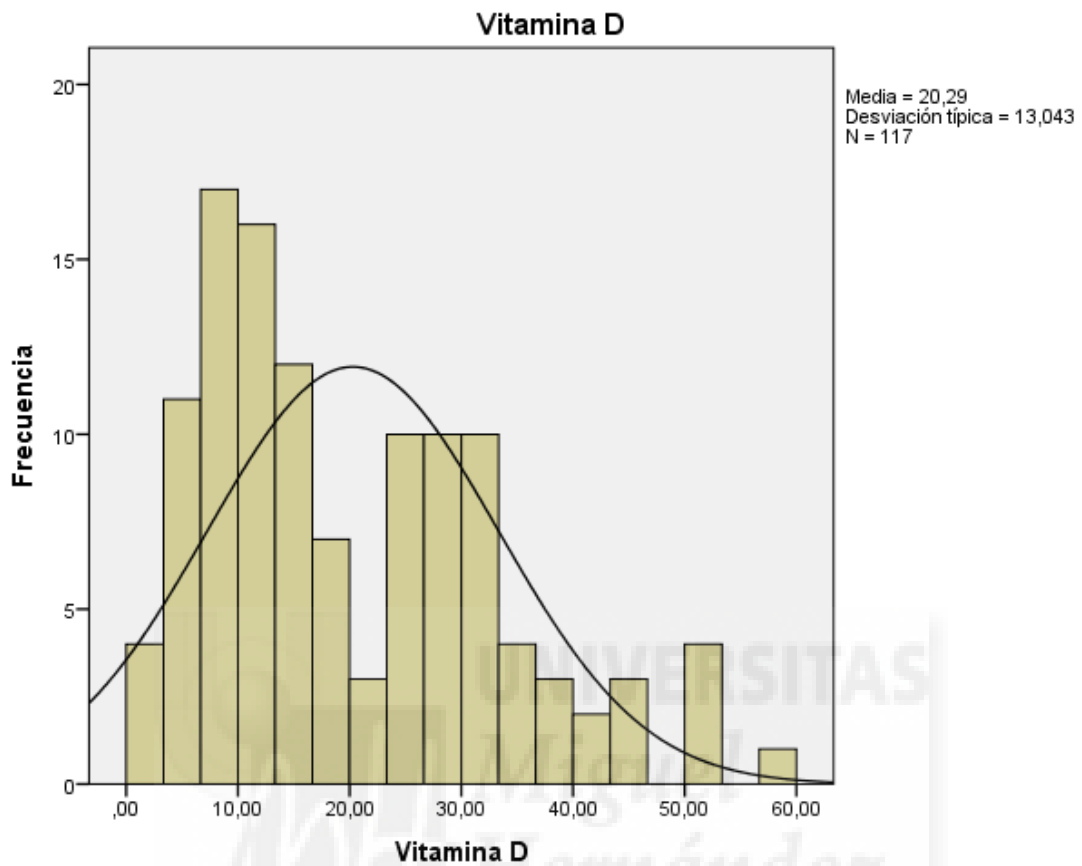


Ilustración 4 Vitamina D.

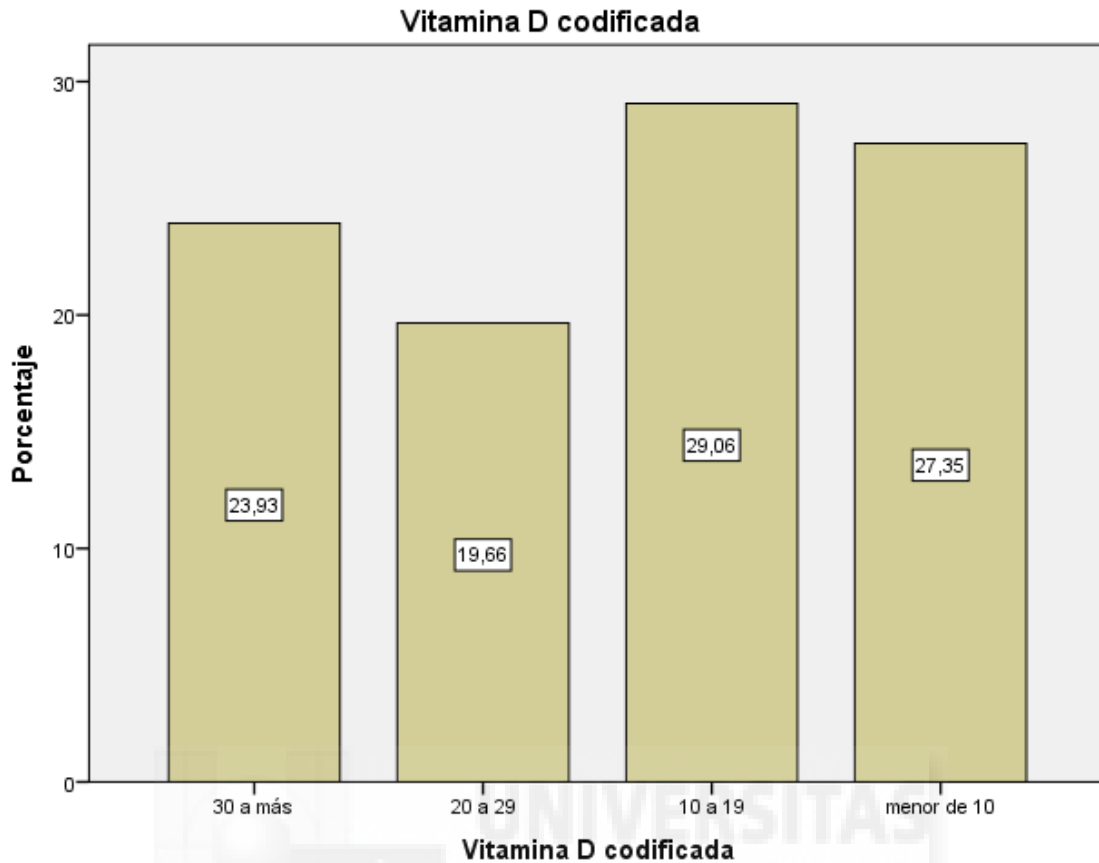


Ilustración 5 Grupos de vitamina D.

## 5.2 Análisis según el valor de vitamina D

A continuación, se muestran las tablas 3 y 4 y los resultados obtenidos de analizar las variables estudiadas según dos grupos de estudio:

- Grupo A: Valores normales o de insuficiencia de vitamina D.
- Grupo B: Deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml).

Al analizar las variables de estudio en ambos grupos, solo se observó diferencias estadísticamente significativas al analizar los valores de ferritina, siendo más elevados en los pacientes con deficiencia de vitamina D, media 977 ng/ml vs 646 ng/ml (p 0,04)

La edad media de las personas que tenían deficiencia de vitamina D fue de 86,73 años (DS 7,17), siendo 1,3 años superior respecto al grupo de personas sin deficiencia de vitamina D (p 0,35). La estancia hospitalaria media en el grupo con deficiencia de



vitamina D fue de 14,35 días (DS 10), inferior en 2,16 días respecto al grupo sin deficiencia de vitamina D (p 0,3).

Tabla 3 Variables continuas según valor de vitamina D.

	Deficiencia de Vitamina D	N	Media	Desviación típ.	p-value	IC95%
<b>Edad</b>	no	51	85,43	7,62	0,35	-1,42 a 4,02
	si	66	86,73	7,17		
<b>Leucocitos</b>	no	51	8015	4249	0,26	-779,02 a 2861,7
	si	66	9056	5394		
<b>Neutrófilos</b>	no	51	6471	4107	0,24	-705,6 a 2772,1
	si	66	7504	5123		
<b>Linfocitos</b>	no	51	1325	2006	0,2	-834,9 a 178,6
	si	66	997	484		
<b>PCR (mg/L)</b>	no	50	94	88	0,95	-33,8 a 36,1
	si	65	95	97		
<b>Procalcitonina (ng/mL)</b>	no	43	1,92	7,42	0,35	-3,1 a 1,11
	si	58	0,93	2,80		
<b>Dímero D (ng/mL)</b>	no	38	4748	8828	0,81	-4686,4 a 3666,5
	si	57	4239	10769		
<b>Ferritina (ng/mL)</b>	no	46	646	604	0,04	0,81 a 661,7
	si	59	977	995		
<b>LDH (IU/L)</b>	no	50	314	131	0,29	-62,9 a 19,1
	si	63	292	88		
<b>Proteínas totales (g/dl)</b>	no	48	6,18	0,69	0,39	-0,16 a 0,41
	si	64	6,31	0,82		
<b>Albumina (g/dl)</b>	no	46	3,16	0,48	0,8	-0,22 a 0,17
	si	54	3,14	0,52		
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	no	44	164	57	0,16	-35,3 a 5,9
	si	57	150	46		
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>	no	51	16,51	12	0,3	-6,3 a 1,9
	si	66	14,35	10		

En nuestra población hemos registrado entre los pacientes COVID-19 con déficit de vitamina D: el 54,5% eran mujeres (p 0,49). Vivían en residencias de ancianos el 59,1% (p 0,13) pacientes, tenían un I. de Barthel <60 puntos el 36,7% (p 0,59), estado de malnutrición el 52,3% (0,15) y diagnóstico de demencia el 49,3% (p 0,24).

Comorbilidades como la diabetes la presentaban el 33,3% de pacientes con déficit de vitamina D (p 0,25), al igual que el 78,8% tenían HTA (0,96), 32,8% anemia crónica (p

0,4), 30,3% enfermedad renal crónica (p 0,43), enfermedad cardiovascular un 53% (p 0,52) y EPOC el 10,6% de pacientes estudiados (0,41).

Entre las personas con radiografía con neumonía SARS-CoV-2 encontramos que el grupo con déficit de vitamina D lo formaba el 74,2% de personas (p 0,18).

Durante la estancia hospitalaria fallecieron 42 personas, entre ellas el 34,8% tenían déficit de vitamina D (p 0,78).

Tabla 4 Variables cualitativas según valor de Vitamina D

Variables	Categorías	Déficit de vitamina D (<20 ng/ml)		Total	p
		NO (%)	SI (%)		
<b>Género</b>	Mujer	31 (60,8)	36 (54,5)	67	0,499
	Hombre	20 (39,2)	30 (45,5)	50	
<b>Vivienda</b>	Residencia	37 (72,5)	39 (59,1)	76	0,130
<b>Nutrición</b>	Normal y riesgo	23 (63,9)	21 (47,7)	44	0,148
	Malnutrición	13 (36,1)	23 (52,3)	36	
<b>ABVD</b>	I. Barthel ≥60	28 (58,3)	38 (63,3)	66	0,596
	I. Barthel < 60	20 (41,7)	22 (36,7)	42	
<b>Demencia</b>	Si	28 (54,9)	29 (43,9)	57	0,239
<b>Diabetes Mellitus</b>	Si	12 (23,5)	22 (33,3)	34	0,247
<b>HTA</b>	Si	40 (78,4)	52 (78,8)	92	0,963
<b>Anemia</b>	Si	20 (39,2)	21 (32,8)	41	0,476
<b>ERC</b>	Si	19 (37,3)	20 (30,3)	39	0,429
<b>Cardiopatía</b>	Si	24 (47,1)	35 (53)	59	0,522
<b>EPOC</b>	Si	8 (15,7)	7 (10,6)	15	0,415
<b>Neumonía por SARS-CoV2</b>	Si	32 (62,7)	49 (74,2)	81	0,182
<b>Fallecimiento</b>	Si	19 (37,3)	23 (34,8)	42	0,788

### 5.3 Análisis del tratamiento con Vitamina D

De los 117 pacientes ingresados por COVID-19, recibieron suplementación con vitamina D (Calcifediol 0,266 mg o Colecalciferol 400 UI) un total de 60 personas (51,3%).

Del total de personas con valores normales de vitamina D (28 pacientes), 9 pacientes continuaron con su suplementación habitual con Calcifediol 0,266 (6 con pauta de 2 veces por semana y 3 con pauta semanal).

De los 23 pacientes con insuficiencia de vitamina D, 12 recibieron suplementación durante su estancia: 11 con calcifediol 0,266 mg (6 con pauta de 2 veces por semana, 4 pauta semanal y 1 con pauta mensual) y 1 con 400 UI colecalciferol cada 24 horas.

Entre los 66 pacientes con deficiencia moderada o severa, 39 recibieron suplementación con vitamina D durante su estancia: 37 con calcifediol 0,266 mg (19 con pauta de 2 veces semanal, 16 pauta semanal y 2 con pauta mensual) y 2 con 400 UI colecalciferol cada 24 horas.

Al analizar tratamiento con vitamina D intrahospitalario y fallecimiento durante la estancia hospitalaria (Tabla 5 y figura 6), se observó un mayor número de fallecidos en el grupo sin tratamiento (28 pacientes) con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,004$ ). Al comparar la estancia hospitalaria y tratamiento con vitamina D intrahospitalaria, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas (estancia media 13,23 días en el grupo sin tratamiento vs 17,25 días en el grupo con tratamiento).

Tabla 5 Tratamiento hospitalario con vitamina D y mortalidad

<b>Tratamiento con Vitamina D</b>					
<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>No (%)</b>	<b>Si (%)</b>	<b>Total (%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Exitus</b>	No	29 (50,9)	30 (76,9)	59 (61,5)	0,004
	Si	28 (49,1)	9 (23,1)	37 (38,5)	

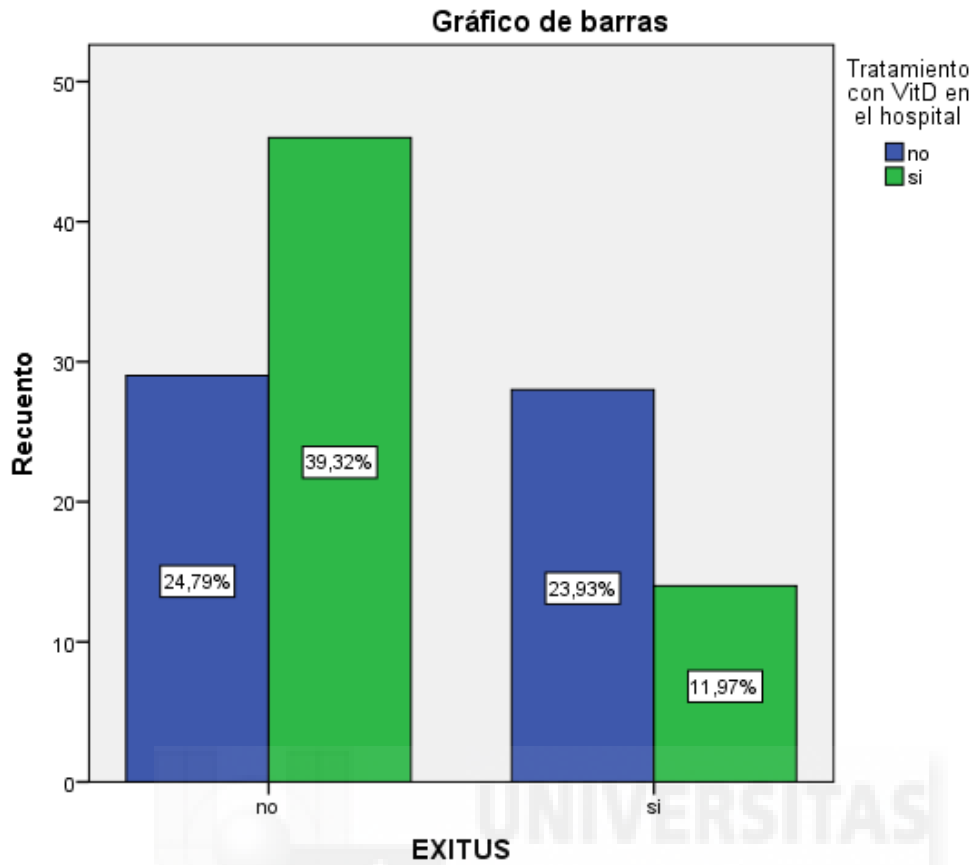


Ilustración 6 Tratamiento hospitalario con vitamina D y mortalidad.

## 6. DISCUSIÓN

En este estudio sobre los valores séricos de vitamina D y la enfermedad COVID-19, en lo referente a la variable principal, encontramos a un 23,9 % de personas con valores de vitamina D normales (>30 mg/dl), de insuficiencia al 19,7 % y a un 56,5 % de personas con déficit de vitamina D. Deficiencia moderada un 29,1 %, grupo más frecuente entre el total, y deficiencia severa un 27,4% del total de personas analizadas. Nuestra población presenta una prevalencia de déficit de vitamina D similar a estudios como Karahan et al;<sup>25</sup> Maghbooli et al;<sup>26</sup> Radujkovic et al;<sup>27</sup> y Kun Ye et al.<sup>28</sup> Somos conocedores que la síntesis de vitamina D en la piel en respuesta a los rayos ultravioleta se reduce a la mitad en las personas mayores, además nos encontramos en un periodo de tiempo en que las personas institucionalizadas no pueden salir al exterior en muchos casos, lo que disminuye exponencialmente el tiempo de exposición a luz solar. También los niveles se encuentran reducidos en personas con enfermedad renal crónica, osteoporosis y otras comorbilidades.

Presentamos un estudio con 117 pacientes analizados, comparando el presente trabajo con otros estudios, el tamaño poblacional es inferior Karahan, et al;<sup>25</sup> Maghbooli et al;<sup>26</sup> Radujkovic et al;<sup>27</sup> y Cangiano et al;<sup>29</sup> pero superior a estudios como Abrishami et al;<sup>30</sup> Giannini et al;<sup>31</sup> Vassiliou et al;<sup>32</sup> y Annweiler et al.<sup>33</sup>. Siendo a nuestro conocer este estudio el único centrado en incluir sólo pacientes geriátricos hospitalizados, hemos observado una mediana de edad de 86 años.

### **Características clínicas**

Relacionado con las características clínicas de la muestra obtenida (Tabla 1 y 2), eran mujeres 57,3 %, tenían diabetes 29,1 %, eran hipertensos 78,6 %, con enfermedad renal crónica 33,3 %, enfermedad cardiovascular 50,4 %, EPOC 12,8 %, tenían anemia el 35 % y antecedente de fractura previa en el último año el 32,5 %. Esta última variable se registró como una forma indirecta de registrar aproximadamente personas con osteoporosis. Eran dependientes para ABVD el 81,5 %, con malnutrición según MNA-SF el 45 %, tenían deterioro cognitivo el 48,7 % y viven en residencias de ancianos un total de 76 personas (65 %).

En lo referido al objetivo principal, el análisis de las variables con la situación de niveles de vitamina D, separando por grupo: valor normal e insuficiencia comparado con

deficiencia moderada y severa. Se han encontrado diferencias significativas entre los valores de ferritina en el análisis univariado. Al analizar los valores de ferritina, observamos niveles más elevados en los pacientes con deficiencia de vitamina D, media 977 ng/ml vs 646 ng/ml (p 0.04). El estado inflamatorio fuera de control puede causar daño tisular generalizado en pacientes con COVID-19, especialmente en pacientes mayores con antecedentes de enfermedades básicas. El estudio Gomez-Pastora et al <sup>34</sup> mostraba que la ferritina sérica se eleva enormemente en pacientes con muerte por COVID-19 y que la concentración media en los casos graves es de más de 800 µg / L, comparando con nuestro estudio, el grupo con deficiencia de vitamina D presentaba unos valores de 977ng/ml. La ferritina es una proteína intracelular que puede almacenar hierro y juega un papel crítico en enfermedades inflamatorias, encontrándose habitualmente elevada en cuadros sépticos. Algunos estudios indican que la ferritina es un factor de riesgo independiente de gravedad en la infección COVID-19, sin embargo, la relación con la mortalidad en estos pacientes no esta clara. Igual que la PCR o la PCT, la ferritina sérica es una proteína de fase aguda, que también se eleva durante la infección o la inflamación. Se ha encontrado que la concentración de ferritina sérica es elevada en enfermedades virales. <sup>(34,35)</sup>

Continuando, la edad media de las personas que tenían deficiencia de vitamina D fue de 86,73 años, siendo 1,3 años superior respecto al grupo de personas sin deficiencia de vitamina D. Vivian en residencias de ancianos el 59,1% de estos pacientes, tenían un I. de Barthel <60 el 36,7%, un estado nutricional de malnutrición el 52,3% y diagnóstico de demencia el 49,3%. Nosotros no hemos encontrado diferencias significativas, pero se ha observado que mayor edad y peores puntuaciones en el I. de Barthel aumenta la probabilidad de mortalidad. <sup>29</sup> El porcentaje de hospitalizaciones y defunciones, entre el total de casos COVID-19 en España, aumenta con la edad, alcanzando un 34% y 14% en el grupo de 80 a 89 años, respectivamente, y un 34% y 22% en mayores de 89 años, respectivamente. <sup>36</sup>

En nuestra población hemos registrado entre los pacientes COVID-19 con déficit de vitamina D: el 54,5% eran mujeres (p 0,49). Comorbilidades como la diabetes la presentaban el 33,3% de pacientes con déficit de vitamina D, al igual que el 78,8% tenían HTA, 32,8% anemia crónica, 30,3% enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular un 53% y EPOC el 10,6% de pacientes estudiados.

Durante la estancia hospitalaria fallecieron 42 personas, entre ellas el 34,8% tenían déficit de vitamina D. Datos similares al estudio presentado por Karahan et al;<sup>25</sup> observaron una proporción significativamente mayor de pacientes fallecidos (46,3 %) que tenían déficit de vitamina D en comparación con los supervivientes. Abrishami et al;<sup>30</sup> describieron la proporción de fallecidos con déficit de vitamina D del 34,6% en comparación con el 6,4% en paciente con suficientes niveles de vitamina D. En referencia a la suplementación previa, para el grupo de Annweiler et al;<sup>33</sup> objetivaron una mortalidad del 31,3% en el grupo sin suplementación. En otros estudios, el aumento de mortalidad se asoció con la edad avanzada, no tomar suplementación previa al ingreso y una peor puntuación en el I. de Barthel.<sup>29</sup>

### **Tratamiento**

Actualmente los últimos estudios sugieren: una suplementación en bolo de vitamina D3 de hasta 80.000 UI tras el diagnóstico se asoció con casos de COVID-19 menos graves, menor estancia en UCI y menor mortalidad.<sup>29; 33</sup> Otro estudio de similar diseño sugiere la suplementación con 50.000 UI de vitamina D dos veces por semana al diagnóstico.<sup>30</sup>

En este estudio de los 117 pacientes ingresados por COVID-19, recibieron suplementación con vitamina D (Calcifediol 0,266 mg o Colecalciferol 400 UI) un total de 60 personas (51,3%).

Las pautas seguidas siempre se individualizaron, en el grupo con valores normales de vitamina D se continuo con su suplementación habitual domiciliaria. Entre los pacientes con insuficiencia de vitamina D, recibieron suplementación durante su estancia con calcifediol 0,266 mg (algunos con pauta de 2 veces por semana, otros con pauta semanal y en menor cantidad con pauta mensual) y un caso con 400 UI colecalciferol cada 24 horas.

Para los casos de deficiencia moderada o severa, recibieron suplementación con calcifediol 0,266 mg según individualización en pauta de 2 veces a la semana o pauta semanal o pauta mensual, otra alternativa utilizada fue con 400 UI colecalciferol cada 24 horas.

Al analizar tratamiento con vitamina D intrahospitalario y fallecimiento durante la estancia hospitalaria (Tabla 5 y figura 6), se observó un mayor número de fallecidos en el grupo sin tratamiento con diferencias estadísticamente significativas. Al comparar la

estancia hospitalaria y tratamiento con vitamina D intrahospitalaria, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas (estancia media 13,23 días en el grupo sin tratamiento vs 17,25 días en el grupo con tratamiento).

La insuficiencia y deficiencia de vitamina D es común en muchos países, en particular entre los ancianos, siendo una realidad antes de la declaración de la pandemia COVID-19. Los ensayos han demostrado la eficacia y la seguridad de la suplementación de vitamina D en la prevención de situaciones como: fracturas de caderas o infecciones respiratorias. Por lo tanto, es prudente en ancianos y grupos con comorbilidad valorar la administración de esta vitamina como una herramienta rentable, disponible y que podría mejorar la prevención y/o evolución de las infecciones respiratorias por COVID-19.<sup>36</sup>

En cuanto a las limitaciones del estudio, ellas radican sobre todo en la limitación temporal del seguimiento, puesto que actualmente hay estudios que siguen la evolución de manera prospectiva y otros incluyen el manejo de pacientes tras el alta durante varios meses, observando también las posibles secuelas tras la infección, mientras que nuestro trabajo se ha centrado exclusivamente al momento del ingreso hospitalario, de manera retrospectiva. Por otra parte, este hecho podría no ser una limitación, puesto que se pretendía valorar la implicación de los niveles de vitamina D en la evolución de la enfermedad COVID-19 durante el episodio asistencial hospitalario. Del mismo modo, en el estudio solo se ha contemplado el manejo en un hospital sociosanitario, cumpliendo con los protocolos de tratamiento establecidos y adaptados por el Hospital General Obispo Polanco. Podría ser también un límite, el hecho de que los pacientes adultos mayores suelen permanecer más tiempo ingresados, por lo que la magnitud del problema puede estar sobrerrepresentada.

Resumidamente, son varios los estudios que evalúan y estudian el efecto de la suplementación de vitamina D en los pacientes ingresados por COVID-19, actualmente son positivos y más particularmente a dosis elevadas o continuadas. Sin embargo, es pronto para generalizar a un nivel de evidencia fiable, las poblaciones son heterogéneas y los diseños difieren unos de otros. Esta suplementación puede ser beneficiosa, pero esta afirmación debe tratarse con preocupación, nunca será el tratamiento en monoterapia y debe considerarse como una herramienta más al conjunto de herramientas terapéuticas según los protocolos de tratamiento en Atención Primaria y en los servicios hospitalarios en función de la gravedad clínica (corticoterapia, anticoagulación, antibioterapia, oxigenoterapia, plasma hiperinmune, antivirales, etc). Actualmente no se dispone de un



tratamiento específico para la infección provocada por el coronavirus SARS-CoV-2, con este estudio contribuimos a la literatura científica con datos demográficos, clínicos, analíticos y estudiando una posible herramienta más para el manejo de la enfermedad COVID-19 centrada en la población más envejecida, a su vez la que peores tasas de contagio y mortalidad han padecido.

Es cierto que el Hospital San José de Teruel está en la misma línea que otros hospitales españoles y europeos según lo observado, pero ello no debe ser motivo para no esforzarse en mejorar en este aspecto, que como hemos visto durante el trabajo, tiene importantes implicaciones en la salud del paciente, su calidad de vida y en el gasto sanitario. La necesidad de seguir explorando opciones y complementos terapéuticos para la enfermedad COVID-19, requiere primero detectar un problema, y este ha sido el objetivo principal, detectar la alta prevalencia de hipovitaminosis D en la población anciana con COVID-19. Por lo tanto, podemos concluir que con los datos que hemos obtenido y analizado, que es necesario seguir investigando medidas para el manejo terapéutico, formación, protocolización y seguimiento evolutivo.

Sin olvidar el escenario comunitario y de prevención primaria iniciada en muchos países del mundo, la vacunación. Actualmente en Aragón, se han administrado un número total de dosis hasta el día 1 de julio de 2021 de 1.267.784, 513.529 corresponden a la segunda dosis. El porcentaje de personas mayores de 18 años de la Base de Datos de Usuarios Aragón que ha iniciado la vacunación es de 63,03%. Y el porcentaje con pauta completa 46,02%. En lo referente al grupo de edad mayores de 75 años, se ha vacunado al 93,2% de personas con pauta completa. Estos datos son la línea más esperanzadora en la lucha contra el COVID-19 a nivel de prevención primaria.

## 7. CONCLUSIONES

1. Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en los ancianos hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital San José de Teruel.
2. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas al comparar, comorbilidad, estado nutricional, estado funcional, estancia hospitalaria y mortalidad entre los grupos con y sin deficiencia de vitamina D.
3. Los pacientes que recibieron tratamiento con suplementos de vitamina D durante su hospitalización presentaron menor mortalidad comparados con los que no lo recibieron.



## A) BIBLIOGRAFÍA

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y. Early transmisión dynamics in Wuhan, china, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
2. World Health Organization., editor. COVID-19 Strategy Update [Internet]. Geneva: World Health Organization; 14 Abril; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/covid-19-strategy-update-14-april-2020>
3. People who are at higher risk for severe illness, editor: Centers for Disease Control and Prevention. 1 Abril; 2020 Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
6. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7: CD013665. DOI: 10.1002/14651858.CD013665.
7. Xu, Z.; Shi, L.; Wang, Y.; Zhang, J.; Huang, L.; Zhang, C; et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acuterespiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): 420-422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
8. Fu, Y.; Cheng, Y.; Wu, Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Viol. Sin.* 2020; 35(3): 266-271 DOI: 10.1007/s12250-020-00207-4.
9. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* March 2020. DOI:10.1038/s41569-020-0360-5

10. Van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; DOI: 10.1093/cid/ciaa1750.
11. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020; 55(6) DOI: 10.1183/13993003.01217-2020
12. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol*. 2021; 6(1): 116-118. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4916
13. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62(1): 147-152. DOI: 10.1111/jgs.12631.
14. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(4):441-7. DOI: 10.1002/jmv.25689
15. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system – working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. 2020; 12(1): 236. DOI: 10.3390/nu12010236
16. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020 Mar 27;12(4):372. DOI: 10.3390/v12040372.
17. Slominski AT, Slominski RM, Goepfert PA, Kim TK, Holick MF, Jetten AM, et al. Reply to Jakovac and to Rocha et al.: Can vitamin D prevent or manage COVID-19 illness? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020; 319(2):E455-7. DOI: 10.1152/ajpendo.00348.2020
18. Wimalawansa SJ. Vitamin D. Deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging. *Biology*. 2019; 8(2): 30. DOI: 10.3390/biology8020030
19. Gonzalez-Salazar LE, Guevara-Cruz M, Hernandez-Gomez KG y Serralde-Zuniga AE. Manejo nutricional del paciente hospitalizado críticamente

- enfermo con COVID-19. Una revisión narrativa. *Nutr Hosp* 2020;37(3):622-630. DOI: 10.20960/nh.03180
20. Flavia Tramontana, Nicola Napoli, Ghada El-Hajj Fuleihan y Rocky Strollo. The D-side of COVID-19: musculoskeletal benefits of vitamin D and beyond. *Endocrine*. 2020 Jul 6 : 1–4. DOI: 10.1007/s12020-020-02407-0
21. F. Tramontana, N. Napoli, G. El-Hajj Fuleihan, R. Strollo. The D-side of COVID 19: musculoskeletal benefits of vitamin D and beyond. *Endocrine*. Junio 2020. DOI: 10.1007/s12020-020-02407-0
22. Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, J. Song, Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):846-848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
23. P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R.S. Tattersall, J.J. Manson, COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
24. Grant W, Lahore H, McDonnell S, Baggerly C, French C, Aliano J, et al. Evidence That Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020;12(4):988. DOI: 10.3390/nu12040988.
25. S. Karahan, F Katkat. Impact of serum 25(oh) vitamin D level on mortality in patients with COVID-19 in Turkey. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(2):189-196. DOI: 10.1007/s12603-020-1479-0.
26. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, et al. (2020) 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* 15(9): e0239799. DOI: 10.1371/journal.pone.0239799
27. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2020 Sep 10;12(9):2757. DOI: 10.3390/nu12092757.
28. Kun Ye, Fen Tang, Xin Liao, Benjamin A. Shaw, Meiqiu Deng, Guangyi Huang, et al: Does Serum Vitamin D Level Affect COVID-19 Infection and Its Severity? A Case-Control Study, *Journal of the American College of Nutrition*, 2020. DOI: 10.1080/07315724.2020.1826005

29. Cangiano B, Fatti LM, Danesi L, Gazzano G, Croci M, Vitale G, et al. Mortality in an Italian nursing home during COVID-19 pandemic: correlation with gender, age, ADL, vitamin D supplementation, and limitations of the diagnostic tests. *Aging (Albany NY)*. 2020 Dec 22;12(24):24522-24534. DOI: 10.18632/aging.202307.
30. Abrishami A; Dalili N; Torbati PM; Asgari R; Arab-Ahmadi M; Behnam B; Sanei-Taheri M. Possible association of vitamin D status with lung involvement and outcome in patients with COVID-19: a retrospective study. *European Journal of Nutrition*. 2020. DOI.: 10.1007/s00394-020-02411-0
31. Giannini S, Passeri G, Tripepi G, Sella S, Fusaro M, Arcidiacono G, et al. Effectiveness of In Hospital Cholecalciferol Use on Clinical Outcomes in Comorbid COVID-19 Patients: A Hypothesis-Generating Study. *Nutrients*. 2021 Jan 14;13(1):219. DOI: 10.3390/nu13010219.
32. Vassiliou AG, Jahaj E, Pratikaki M, Orfanos SE, Dimopoulou I, Kotanidou A. Low 25-Hydroxyvitamin D Levels on Admission to the Intensive Care Unit May Predispose COVID-19 Pneumonia Patients to a Higher 28-Day Mortality Risk: A Pilot Study on a Greek ICU Cohort. *Nutrients*. 2020 Dec 9;12(12):3773. DOI: 10.3390/nu12123773.
33. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, Annweiler C. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients*. 2020 Nov 2;12(11):3377. DOI: 10.3390/nu12113377.
34. Gomez-Pastora J; Weigand M; Kim J; Wu X; Strayer J; Palmer A.F. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients, is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin Chim Acta*. 2020; 509: 249–251. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.033
35. Deng F; Zhang L; Lyu L; Lu Z; Gao D; Xiaorong M. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Med Clin (Engl Ed)*. 2021; 156: 324–331. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.11.015
36. Brenner, H. Vitamin D Supplementation to Prevent COVID-19 Infections and Deaths Accumulating Evidence from Epidemiological and Intervention

Studies Calls for Immediate Action. *Nutrients* 2021, 13, 411. DOI: 10.3390/nu13020411

37. Situación vacunación en Aragón (Internet). Lugar de publicación: Transparencia Aragón: Gobierno de Aragón, fecha 4 julio 2021. Disponible en: <https://transparencia.aragon.es/COVID19>



## B) ANEXOS

### Anexo 1. Recogida de datos

Identificador				Demográfico-Social		
Nº	NOMBRE	HCE	FECHA INGRESO	EDAD	SEXO	INSTITUCIONALIZADO
1						
2						

VARIABLES PRINCIPALES						
Nº	COVID19	VIT D CONT	VIT D	MNA	BARTHEL	DEMENCIA
1						
2						

COMORBILIDAD									
Nº	DM	HTA	IMC>30	ANEMIA	ERC	CARDIOVASC	EPOC	ACV	FRACTURA
1									
2									

ANALITICA											
N	LEU COS	NEUTR OFILOS	LINFO CITOS	PLAQ UETAS	P C R	FERRI TINA	L D H	PROT EINAS	ALBU MINA	COLES TEROL	VIT B12
1											
2											

	RADIOLOGÍA	SUPL. VIT D	EVOLUCIÓN		
N	NEUMONIA	SUPL. VIT INGRESO	PREVIO	ESTANCIA HOSPITALARIA	MORTALIDAD
1					
2					