



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Facultad de Enfermería

Grado en Enfermería

Curso 2021-2022

TRABAJO FIN DE GRADO

DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN ANCIANOS
INSTITUCIONALIZADOS Y EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN
CON CALCIFEDIOL

VITAMIN D DEFICIENCY IN INSTITUTIONALIZED ELDERLY
PEOPLE AND EFFICACY OF CALCIFEDIOL SUPPLEMENTATION

Lea Ardizzonne Saiz

Directores:

Dra. María José Noriega Borge

Dr. Pedro Muñoz Cacho

AVISO RESPONSABILIDAD UC

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.

ÍNDICE

Resumen / Abstract	3
Palabras clave / Keywords	3
Abreviaturas	4
Estado actual del tema y justificación del estudio	5
Estructura química	5
Metabolismo	5
Regulación	7
Niveles séricos	8
Población en riesgo de hipovitaminosis D	9
Valores de ingesta adecuados	10
Pautas de suplementación	10
Mecanismo de acción	11
Funciones de la vitamina D	12
Vitamina D y sistema inmune	13
Inmunidad innata	13
Inmunidad adaptativa	14
Vitamina D y COVID-19	15
Estrategia de búsqueda de bibliografía	16
Objetivo	16
Material y métodos	16
Población	16
Valores de vitamina D	17
Suplementación de vitamina D	17
Análisis bioquímico de vitamina D	17
Análisis de anticuerpos anti-SARS-COV-2	18
Análisis estadístico y descriptivo	18
Resultados	18
Primera extracción	18
Segunda extracción	20
Tercera extracción	23
Estudio de anticuerpos anti-SARS-CoV-2	25
Resumen de resultados.....	25
Primera extracción	25
Segunda extracción	26
Tercera extracción	26
Estudio de anticuerpos anti-SARS-CoV-2	27
Discusión	27
Hipovitaminosis D	27
Efectividad de la suplementación	29
Abandono de la suplementación	29
Anticuerpos anti-SARS-CoV-2 y vitamina D	29
Limitaciones.....	30
Conclusión	30
Bibliografía	31
Anexos	39

RESUMEN

Introducción: Los valores de la vitamina D y la efectividad de la suplementación han sido poco estudiados. El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia de hipovitaminosis D en ancianos y la eficacia de la suplementación, así como el efecto del abandono de esta. Se pretende también conocer la relación entre la creación de anticuerpos anti-SARS-Cov-2 y los niveles de 25(OH)D.

Material y métodos: Se tomaron 3 muestras sanguíneas de 160 ancianos. El análisis de la vitamina D se realizó mediante inmunoanálisis específico quimioluminiscente automatizado. El análisis de los anticuerpos se realizó por medio del inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente.

Resultados: Casi un 90% de la población padecía hipovitaminosis D, reduciéndose a apenas un 20%. El tercer análisis muestra deficiencias similares a las iniciales. No se encontró relación entre los niveles de vitamina D y la respuesta a la vacunación contra el SARS-Cov_2.

Conclusión: La hipovitaminosis D es una enfermedad crónica muy prevalente que tras la adecuada suplementación desaparece. No obstante, el abandono de la suplementación tras la pauta recomendada produce un retorno de los niveles al punto inicial en cuestión de meses. La respuesta a la vacunación contra el SARS-Cov-2 no está influida por los niveles de vitamina D.

Palabras clave

Vitamin D; SARS-CoV-2; Immune system; Vitamin D supplementation; Vitamin D deficiency.

ABSTRACT

Background: Vitamin D values and the effectivity of supplementation have not been studied deeply. The objective of this study is to know the prevalence of hypovitaminosis D among the elderly and the efficacy of supplementation, as well as the effect of its abandonment. It is, also, the aim of the study to know the relation between the creation COVID-19 antibodies and 25(OH)D levels.

Materials and methods: 3 samples were taken from 160 elderly. The analysis of vitamin D was done through automatized chemiluminescent specific immunoanalysis. The analysis of antibodies was done through chemiluminescent microparticles immunoassay.

Results: Almost 90% of the population had hypovitaminosis D, being reduced to not even 20%. The third sample showed similar vitamin D values to the initial ones. 12 people did not have antibodies against COVID-19 and their vitamin D values were significantly higher than the rest.

Conclusion: Hypovitaminosis D is a very prevalent chronic illness that, after proper supplementation, can be fixed. Nevertheless, the abandonment of supplementation after the recommended medical guidelines produces a return to the starting point in a matter of months.

Keywords:

Vitamin D; SARS-CoV-2; Immune system; Vitamin D supplementation; Vitamin D deficiency.

ABREVIATURAS

1,25(OH)₂D: calcitriol o 1-alfa, 25-dihidroxicalciferol.

1,25D-MARRS: 1,25D-membrane-associated, rapid response steroid-binding protein.

25(OH)D: calcifediol.

AI: "Adequate Intake", hace referencia a la cantidad diaria recomendada de un nutriente basado en la observación de la ingesta media de un grupo de población aparentemente sano (1).

ARN: Ácido ribonucleico.

ATP: Adenosín trifosfato.

CD: Célula dendrítica.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades). Es una agencia federal americana que está bajo la dirección del Departamento de Salud y Servicios Humanos (2).

CPA: Célula presentadora de antígenos.

CYP24A1: Citocromo P450 Familia 24 Subfamilia A Miembro 1 (3).

CYP27A1: Citocromo P450 Familia 27 Subfamilia A Miembro 1 (4).

CYP27B: Citocromo P450 Familia 27 Subfamilia B (5).

CYP2R1: Citocromo P450 Familia 2 Subfamilia R Miembro 1 (6).

DRV: Receptor de la vitamina D.

FGF-23: Factor de crecimiento fibroblástico 23.

FNT-α: Factor de necrosis tumoral alfa.

IC: intervalo de confianza

IDIVAL: Instituto de Investigación de Valdecilla.

IFN-γ: Interferón-γ.

IgG: inmunoglobulina G.

IL: Interleuquina.

IOF: International Osteoporosis Foundation (Fundación Internacional de Osteoporosis).

IOM: Institute of Medicine (Instituto de Medicina de Estados Unidos).

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada).

JAMA: Journal of the American Medical Association.

L: Litro.

LL-37: catelicidina.

mcg: microgramos.

mL: mililitros.

ng: nanogramos.

nmol: nanomoles.

OR: Odds Ratio

PTH: parathormona

RIA: Radioinmunoanálisis

RIC: rango intercuartílico

RXR: Receptor X retinoide.

SARS-CoV2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.

SEGG: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología.

SEIOMM: Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral.

Th: T helper. Referente a los linfocitos T.

UI: Unidades Internacionales.

UVB: Ultravioleta B. Hace referencia a la radiación solar.

VDSCP: Vitamin D Standarization-Certification Program.

VDR: Vitamin D Receptor (Receptor de vitamina D).

VDRE: Vitamina D response element (Elemento de respuesta de la vitamina D).

ESTADO ACTUAL DEL TEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

ESTRUCTURA QUÍMICA

La vitamina D es el nombre colectivo que se le da a un grupo de compuestos liposolubles (vitamina D1, D2, D3, D4 y D5) (7). El término vitamina D se emplea para denominar a una molécula derivada del colesterol formada por cuatro anillos (A, B, C y D) (8) con 3 dobles enlaces conjugados y con diferentes cadenas laterales (9). La definición de vitamina implica que dicha sustancia no puede ser sintetizada de forma autónoma por el organismo, hecho que sí ocurre en el caso de la vitamina D (10). Es por eso por lo que la vitamina D es, en esencia, una prohormona en su forma inactiva y una hormona esteroidea en su forma activa (11,12). Concretamente, se clasifica como un secosteroide, pues presenta uno de los anillos abiertos (9,10).

A pesar de la diversidad de metabolitos que posee la vitamina D, los más estudiados son el colecalciferol (vitamina D3) y el ergocalciferol (vitamina D2) (inactivas biológicamente), por ser los más relevantes para el organismo. En especial, el colecalciferol, pues es la que se encuentra habitualmente en los mamíferos (13).

- El ergocalciferol ($C_{28}H_{44}O$), cuyo nombre atribuido por la IUPAC es (3 β ,5Z,7E,22E)-9,10-secoergosta-5,7,10(19),22-tetraen-3-ol, difiere estructuralmente de la vitamina D3 en sus cadenas laterales. Posee un enlace doble entre el carbón 22 y el 23 y tiene un grupo metilo adicional en el carbón 24 (12,14,15) (**Figura 1**). La vitamina D2 se encuentra en la naturaleza en los vegetales (10) (16,17).
- El colecalciferol ($C_{27}H_{44}O$) (el nombre oficial empleado por la IUPAC es el (3 β ,5Z,7E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol) (16), por su parte, es una molécula hallada en la naturaleza en animales vertebrados (14).

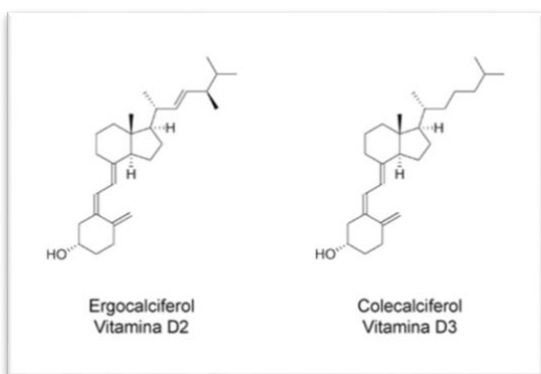


Figura 1. Estructura química del ergocalciferol o vitamina D2 y del colecalciferol o vitamina D3. Ambos están compuestos por cuatro anillos (A, B, C y D) derivados del colesterol. La diferencia estructural entre ambos radica en la adición de un doble enlace entre el carbón 22 y 23 del ergocalciferol y el grupo metilo adicional en el carbón 24 del mismo (18).

METABOLISMO

La vitamina D puede incorporarse al organismo de diversas maneras.

1. Puede sintetizarse de forma endógena durante la exposición solar: los rayos ultravioleta B (UVB) (290-320 nm) (19) reaccionan sobre un precursor y derivado del colesterol (7-dehidrocolesterol o provitamina D3) en el stratum granulosum de la piel (13), para formar la previtamina D3. Seguidamente una isomerización no enzimática hace que se sintetice el colecalciferol, como se puede ver en la **figura 2** (7,11). Este método aporta entre un 80 y 90% de la vitamina D total (20). Según la SEIOMM, se recomienda en población caucásica una exposición solar diaria de 15 minutos en cara y brazos entre los meses de marzo y octubre, con factor de protección entre 15 y 30, según la latitud y la

intensidad de la radiación. En población anciana y en pacientes con osteoporosis la exposición solar diaria recomendada sería de 30 minutos (21).

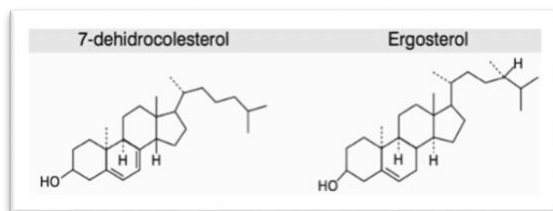


Figura 2. Precursores del colecalfiferol y del ergocalciferol.

2. A través de la dieta: este modo supone en torno a un 10% del total (22). La vitamina D incorporada a la dieta es, en su mayor parte, absorbida en el yeyuno (80%) y parcialmente en el duodeno (7).

La vitamina D se encuentra en cantidades muy diferentes dependiendo del alimento (**Anexo 1**).

En el caso del ergocalciferol, la radiación UVB actúa sobre el ergosterol (o provitamina D2) en plantas, hongos y levaduras para formar previtamina D2 y posteriormente vitamina D2 (19,23). Es por este motivo por el que se requiere la ingesta de vegetales para su integración en el cuerpo humano, pues solo está presente en la naturaleza en este tipo de alimentos (7).

El colecalfiferol está presente en animales, por lo que son necesarios este tipo de alimentos para poder incorporarlo al organismo. Algunos alimentos ricos en vitamina D3 son la yema de huevo, el pescado de agua salada o el hígado (7).

Cabe mencionar la importancia que están tomando en este asunto los alimentos enriquecidos con vitamina D. En Estados Unidos y Canadá, casi todo el suministro de leche está fortificado con unas 120 UI de vitamina D por taza (236,5 mL). Lo mismo ocurre con muchas opciones de origen vegetal (leche de soja, de almendras, de avena...etc.). Además, muchos cereales de desayuno, zumos, panes, margarinas y yogures también están enriquecidos con vitamina D (17,24). En Europa, países como Reino Unido u Holanda ya han implantado la fortificación obligatoria de alimentos como la margarina. Otros, como Finlandia y Suecia, tienen programas de fortificación voluntaria, permitiendo añadir vitamina D a la leche y a la margarina (17,25).

3. Mediante suplementación. Los suplementos se pueden presentar de varias formas: vitamina natural en forma de colecalfiferol, derivados hidroxilados en posición 1 α (calcitriol, alfacalcidol y paricalcitol) y derivados en posición 25 (calcifediol) (7). La SEIOMM recomienda utilizar colecalfiferol o calcifediol para suplementar o tratar a los pacientes con déficit de 25(OH)D, reservando 1,25(OH)D y 1(OH)D para poblaciones con patologías especiales (21).

La vitamina D es transportada por el torrente sanguíneo mediante la proteína transportadora de vitamina D en un 88%, en un 10% por la albúmina y tan solo en alrededor de un 1% circula de forma libre (19–21,26).

El primer órgano que actúa en su transformación es el hígado, donde se sintetiza el 25(OH)D a través de la acción de la enzima mitocondrial vitamina D 25-hidroxilasa (CYP2R1 y CYP27A1) (19), que hidroxila el enlace número 25. Más adelante, en los riñones, la acción de la enzima

mitocondrial 1-alfa-hidroxilasa hace que se hidroxile el enlace 1, dando lugar a 1,25(OH)₂D, el principal metabolito activo de la vitamina D (7,11,13) (**Figura 3**).

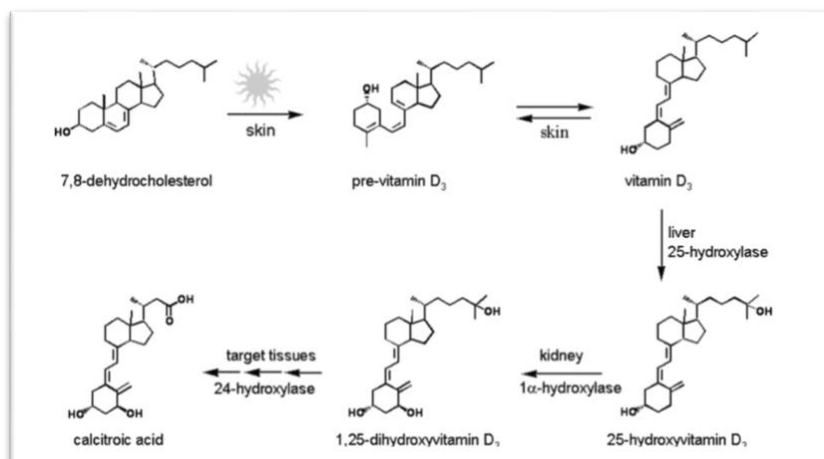


Figura 3. Síntesis, activación y catabolismo de la vitamina D. La vitamina D es producida de manera endógena en la piel por la acción de los rayos UVB sobre el 7-dehidrocolesterol, seguido de una isomerización térmica. Una vez producida, es transportada por el torrente sanguíneo mediante la proteína transportadora de vitamina D hasta el hígado. Es ahí donde, por medio de la acción de la 25-hidroxilasa, se sintetiza el 25(OH)D. Posteriormente, se traslada hasta los riñones, donde la 1-alfa-hidroxilasa hidroxila el enlace 1 dando lugar a la 1,25(OH)₂D. La inactivación y eliminación se lleva a cabo por la enzima 24-hidroxilasa, la cual cataliza una serie de etapas de oxidación que tienen como resultado la escisión de una cadena lateral (11,27).

Las células del túbulo proximal obtienen la 25(OH)D que necesitan para producir el 1,25(OH)₂D desde el filtrado glomerular, a través de un proceso activo de endocitosis mediado por la megalina, una proteína perteneciente a la familia de receptores de lipoproteínas de baja densidad (28,29) (**Figura 4**).

No obstante, el 1,25(OH)₂D también puede producirse en otras partes del cuerpo en condiciones especiales, como puede ser el embarazo, un fracaso renal agudo, sarcoidosis, tuberculosis, trastornos granulomatosos o artritis reumatoide. Algunos ejemplos son la próstata, las mamas, el colon, células del sistema inmune o la piel. El 1,25(OH)₂D sintetizado de forma extrarrenal tiene exclusivamente una función autocrina o paracrina de las células en las que se han producido (27).

La vitamina D se almacena tanto en el tejido adiposo como en el hígado y ejerce su acción mediante la unión a los receptores de vitamina D (VDR).

Una vez finalizada su acción, existen múltiples vías de degradación. En su mayoría es transportada hasta el hígado de nuevo, donde sufre una glucosulfonjugación y se elimina prácticamente por vía biliar, formando un ciclo metabólico enterohepático (7). Otra vía de degradación incluye la acción de la 24-hidroxilasa que forma el ácido calcitrico, metabolito que se excreta por orina y heces (13).

REGULACIÓN

La regulación de los niveles de vitamina D pasa por una serie de procesos de retroalimentación negativa y positiva.

El aumento de los niveles de vitamina D es principalmente producido al detectarse niveles bajos de calcio. Estos valores son detectados por las células paratiroides, las cuales secretan hormona paratiroidea (PTH), y esta a su vez, induce la transcripción de la 1-alfa-hidroxilasa, que provoca un aumento de la síntesis de 1,25(OH)₂D (11).

Por el contrario, es la misma 1,25(OH)₂D, al aumentar sus niveles circulantes, la que disminuye su ritmo de síntesis para evitar una intoxicación. Suprime la producción de PTH y, por tanto, la de la 1-alfa-hidroxilasa (11).

Además, la 1,25(OH)₂D estimula la enzima 25(OH)D 24-hidroxilasa (CYP24A1), previamente inhibida por niveles bajos de calcio y por la PTH. Su mecanismo de acción consiste en la hidroxilación de los enlaces 23 y 24, tanto del 25(OH)D como del 1,25(OH)₂D, siendo este último el más afín. Actúa transformándolo a 1,24,25-trihidroxivitamina D₃, metabolito muchos menos activo que el 1,25(OH)₂D (27). Posteriormente, lo transforma a ácido calcitroico, una forma inactiva, que se excreta a través de la orina (11,27).

Otro factor que regula la síntesis de vitamina D es el FGF-23, un factor fosfatúrico que promueve la excreción de fosfato al detectar la disminución de su reabsorción en el túbulo proximal. El mecanismo de acción es el siguiente: la 1,25(OH)₂D induce la expresión de FGF-23 y a su vez este suprime la expresión de 1-alfa-hidroxilasa e induce la de la 24-hidroxilasa (11).

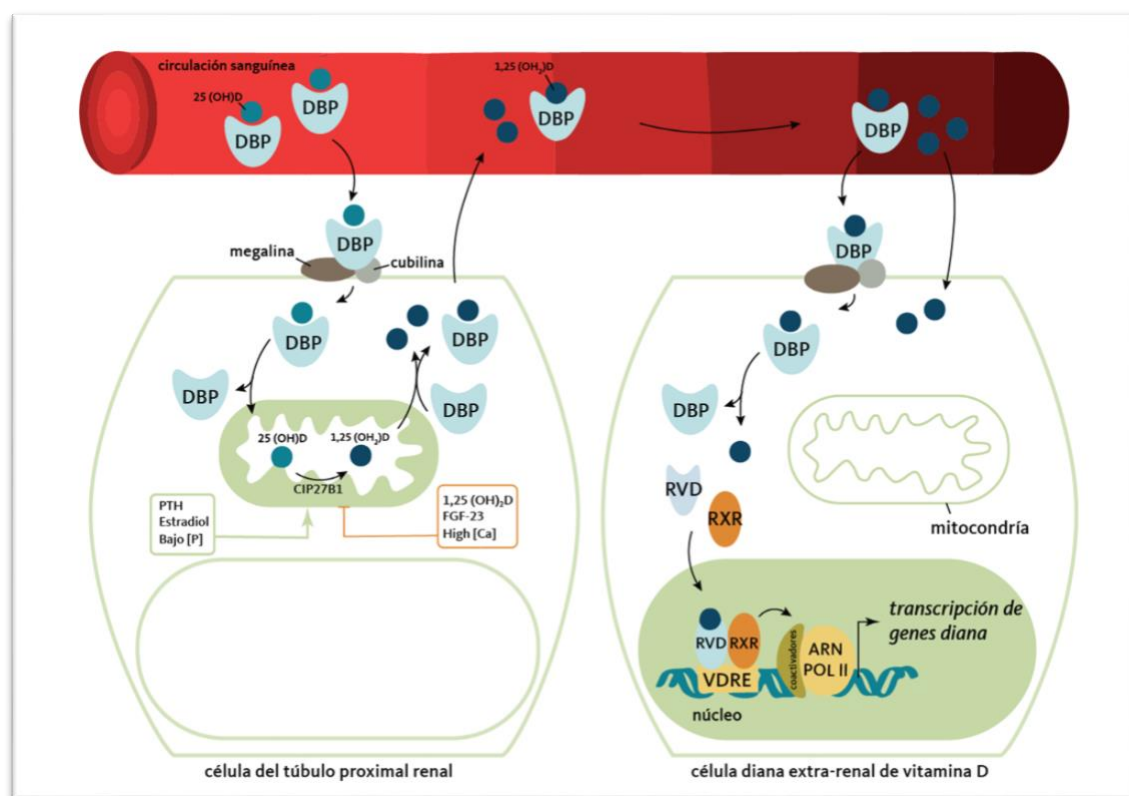


Figura 4. Conversión a la forma activa de vitamina D y regulación de la expresión de genes mediada por VDR (30).

NIVELES SÉRICOS

A pesar de no ser considerada como la forma activa por la baja afinidad al receptor específico de vitamina D (VDR) (1/500) (31), los niveles séricos a medir han de ser los del 25(OH)D, cuya vida media es de entre 2 y 3 semanas, ya que la vida media del 1,25(OH)₂D es de unas 4 horas y los niveles circulantes son unas 1000 veces menores que los del 25(OH)D. Además, el 1,25(OH)₂D es estrechamente dependiente de la parathormona (PTH), hormona producida en las glándulas paratiroides, y que, ante niveles bajos de calcio, aumenta la producción del 1,25(OH)₂D. (7)

Existe cierta controversia entorno al considerado como valor adecuado de vitamina D sérica. Por una parte, el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM) (32) considera como óptimos para la población sana valores por encima de 20 ng/mL. Por otro lado, la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) (33) recomienda valores por encima de 30 ng/mL. Es muy complicado alcanzar niveles tóxicos de vitamina D en sangre. Los niveles de toxicidad se encuentran por encima de 100-150 ng/mL (26). Para llegar a ellos sería necesaria la ingesta de una dosis muy superior a la dosis diaria recomendada. En adultos, la ingesta de 1250 mcg (50.000 UI/día durante varios meses puede causar toxicidad (34).

Actualmente existen diversas técnicas para su cuantificación. El método de referencia para la medida de la concentración de vitamina D es la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS). Permite la medición de diferentes biomarcadores de vitamina D, como ergocalciferol, colecalciferol o dihidroxicolecalciferol. No obstante, se trata de una técnica compleja, y que requiere de personal altamente especializado. Es por eso por lo que la mayoría de los laboratorios optan por los inmunoanálisis automatizados, como es el radioinmunoensayo (RIA), el procedimiento de preferencia por su fácil automatización y bajo costo. La limitación de esta prueba es que no es capaz de distinguir los diferentes metabolitos, y no es flexible para cuantificarlos simultáneamente. Este tipo de métodos están certificados por el Center for Disease Control and Prevention (CDC), concretamente por su programa de vitamina D (Vitamin D Standardization-Certification Program). Esta certificación garantiza que el sesgo medio de los resultados obtenidos con estos procedimientos de medida respecto al método de referencia no supera el +/- 5% y que la imprecisión global es <10% en el intervalo de concentración de 8,8 – 110 ng/mL (35–37).

POBLACIÓN EN RIESGO DE HIPOVITAMINOSIS D

Existen ciertos grupos de la población que están expuestos a un riesgo de déficit de vitamina D (7,38,39):

- Aquellos que presentan una ingesta deficitaria: niños, adolescentes, ancianos, personas con baja exposición a la luz solar (residentes en el hemisferio norte, uso del burka), intolerantes a la lactosa, personas en dietas para perder peso o vegetarianas, personas con anorexia nerviosa o con cirugía bariátrica.
- La población que tiene un aumento de los requerimientos de vitamina D: las mujeres embarazadas y lactantes.
- Enfermos crónicos con patologías que predisponen a un riesgo de hipovitaminosis D: enfermedades intestinales que cursan con malabsorción, enfermedades hepáticas, renales, tiroideas o trasplantes de órganos sólidos.
- Condiciones étnicas como el color de piel también afectan a su incorporación al organismo. Las personas de piel oscura producen menos vitamina D porque la melanina de su piel compite con el precursor de la vitamina D por los rayos solares.
- Algunos tratamientos farmacológicos interactúan con la vitamina D (concretamente con el citocromo P450), disminuyendo su absorción, como los glucocorticoides, los anticomieles, los antiepilépticos, los antirretrovirales, los antifúngicos o la rifampicina.

Es importante recalcar que, con la edad, la integración de la vitamina D en el organismo vía exposición solar va disminuyendo debido a factores propios del estilo de vida como la vestimenta más abrigada o la reducción de las actividades al aire libre (17,40). A un nivel fisiológico, la atrofia generalizada que se va dando en el organismo y que, por supuesto, también afecta al órgano de la piel, hace que la capacidad de síntesis del colecalciferol se vea disminuida en torno a un 25%, pues los niveles de 7-dehidrocolesterol cutáneos son muy inferiores

comparados con personas de menor edad. Asimismo, la atrofia producida en los riñones hace que disminuya la función renal y consecuentemente también lo hagan los niveles producidos de 1,25(OH)D. Además, la mayoría de los individuos mayores de 70 años ingieren menos alimentos ricos en vitamina D que en otros grupos de edades (7,40). Son estos los motivos por los cuales el mantenimiento de los niveles óptimos de vitamina D en ancianos es importante y debería ser un tema preocupante a tener en cuenta por los agentes sanitarios.

VALORES DE INGESTA ADECUADOS

No existe evidencia sobre los valores de ingesta adecuados de vitamina D, es por eso por lo que en vez de emplear el término “ingesta de referencia” (Dietary Reference Value, DRV) se emplea el concepto “ingesta adecuada” (Adequate Intake, AI) a la hora de referirse a la cantidad de vitamina D que diariamente se considera que se debe ingerir para mantener niveles séricos de vitamina D adecuados. Se toman como valores óptimos aquellos que superan el valor obtenido en presencia de enfermedades como osteomalacia o raquitismo (7): 10 mcg /día (400 UI) en bebés de hasta 12 meses, 15 mcg/día (600 UI) de 1 a 70 años, y 20 mcg (800 UI) a partir de 71 años (41,42).

Franja de edad	Ingesta Adecuada
De 0 a 12 meses	10 mcg (400 UI) /día
De 1 a 70 años	15 mcg (600 UI) /día
Mayores de 70 años	20 mcg (800 UI) / día

Tabla 1. Ingesta adecuada diaria de vitamina D por grupos de edad (42).

PAUTAS DE SUPLEMENTACIÓN

La Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral recomienda suplementar de manera indefinida a la población con riesgo de hipovitaminosis D, así como hacerlo con dosis bajas siempre y cuando no sea necesaria una rápida corrección de las concentraciones séricas de vitamina D (39).

Por otro lado, también es importante monitorizar las concentraciones séricas de la vitamina D cada 3-4 meses para conocer si realmente está siendo efectiva la suplementación. En aquellos pacientes que obtengan una respuesta insuficiente a la suplementación, está indicado un aumento de la dosis o de la frecuencia, o valorar un cambio del tipo de suplemento (39).

Según la IOF, por cada 100 UI suplementadas de vitamina D, se aumenta el nivel de vitamina D sérica entorno a 1.0 ng/mL (33).

La diferencia entre 25(OH)D y 1,25(OH)D como suplementos es que el calcifediol tiene un tiempo de vida media más corto, es 3-6 veces más potente, y tiene mayor rapidez de acción en el tratamiento del déficit de vitamina D (43). Ambos son eficaces y seguros para el tratamiento de la hipovitaminosis D. No obstante, existen situaciones en el que uno es preferible al otro (39):

- En pacientes con patologías hepáticas como puede ser la hepatopatía crónica o en tratamiento con fármacos que compiten con la síntesis de 25(OH)D o que presenten una deficiencia severa y precisen una reposición rápida puede ser preferible el tratamiento con 25(OH)D.
- En pacientes con hiperparatiroidismo primario o en aquellos en los que no pueda monitorizarse los niveles de 25-hidroxivitamina D puede ser preferible la suplementación con 1,25(OH)D.

Población (niveles deseables de 25(OH)D)	Niveles de 25(OH)D	Tratamiento
Población general (>25 ng/mL)	<10 ng/mL (deficiencia severa)	25(OH)D: 266 ng/semana (16.000 UI/semana) durante 5 semanas. 1,25(OH)D: 50.000 UI/semana durante 4-6 semanas. Posteriormente seguir con la pauta de insuficiencia.
	10-25 ng/mL (insuficiencia)	25(OH)D: 25.000 UI/mes u 800 UI/día. 1,25(OH)D: 266 ng/mes (16.000 UI/mes).
Pacientes con osteoporosis y otras poblaciones de riesgo de hipovitaminosis D (>30 ng/mL)	<10 ng/mL (deficiencia severa)	25(OH)D: 266 ng/semana (16.000 UI/semana) durante 5 semanas. 1,25(OH)D: 50.000 UI/semana durante 6-8 semanas. Posteriormente seguir con la pauta de insuficiencia.
	10-30 ng/mL (insuficiencia)	25(OH)D: 50.00 UI/mes o 1.000-2000 UI/día. 1,25(OH)D: 266 ng/3-4 semanas (16.000 UI/3-4 semanas).

Tabla 2. Pauta de suplementación recomendada con 25(OH)D o 1,25(OH)D en pacientes con déficit de vitamina D según la SEIOMM (39).

A raíz del surgimiento de la pandemia mundial por SARS-CoV2, se han llevado a cabo diversos estudios que sugieren que niveles séricos adecuados de vitamina D pueden ayudar a combatir la infección. Es por eso por lo que la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología hizo públicas unas recomendaciones de suplementación con vitamina D a pacientes infectados por coronavirus (44).

Nivel sérico de 25(OH)D	Dosis y frecuencia de administración	Duración
<10 ng/mL	25(OH)D: 16.000 UI/día. Posteriormente 16.000 UI/semana. 1,25(OH)D: 50.000 IU/cada semana. Posteriormente 25.000 UI/semana .	10 días 12 semanas 8 semanas 8 semanas
11-20 ng/mL	25(OH)D: 16.000 UI/día Posteriormente 16.000 UI/semana 1,25(OH)D: 50.000 UI/semana Posteriormente 25.000 UI/semana	7 días 12 semanas 4 semanas 12 semanas
21-29 ng/mL	1,25(OH)D: 50.00 UI/semana Posteriormente 25.000 UI/semana	2 semanas 14 semanas
30-40 ng/mL	1,25(OH)D: 50.000 UI dosis única Posteriormente 25.000 UI/semana	10 semanas
41-60 ng/mL	1,25 (OH)D: 25.000 UI/semana	12 semanas
Sin determinación de nivel sérico de calcidiol	1,25(OH)D: 50.000 UI/cada 5 días Posteriormente 25.000 UI/semana	2 dosis 14 semanas

Tabla 3. Dosis recomendadas de suplementación de vitamina D según la SEGG (44).

MECANISMO DE ACCIÓN

El calcitriol y sus análogos ejercen su acción mediante la unión a su receptor específico VDR. Se trata de una proteína nuclear, compuesta de 437 aminoácidos, codificada por el gen VDR en el cromosoma 12 (45). Es un miembro de la familia de receptores de factores de transcripción activados por ligandos. La unión del VDR y la vitamina D produce una regulación tanto genómica como no genómica de diversas funciones biológicas (19).

- En la regulación genómica, cuando se unen vitamina D y el VDR citosólico, se promueve una fosforilación del VDR, la heterodimerización con el receptor retinoide-X (RXR), y la translocación nuclear de este complejo (46). El complejo calcitriol-VDR-RXR se une al elemento de respuesta de la vitamina D (VDRE) en la región promotora de los genes diana. Después, recluta coactivadores transcripcionales o co-represores para regular la expresión de ARN mensajero de los genes diana y así regular sus diversas funciones (19).
- En la regulación no genómica, el calcitriol se acopla al VDR unido a membrana (1,25D-membrane-associated, rapid response steroid-binding protein o 1,25D-MARRS). Mediante esta unión, se desencadenan una serie de cambios en la señalización de células, mediante la interacción proteína-proteína con moléculas de señalización intracelulares (19).

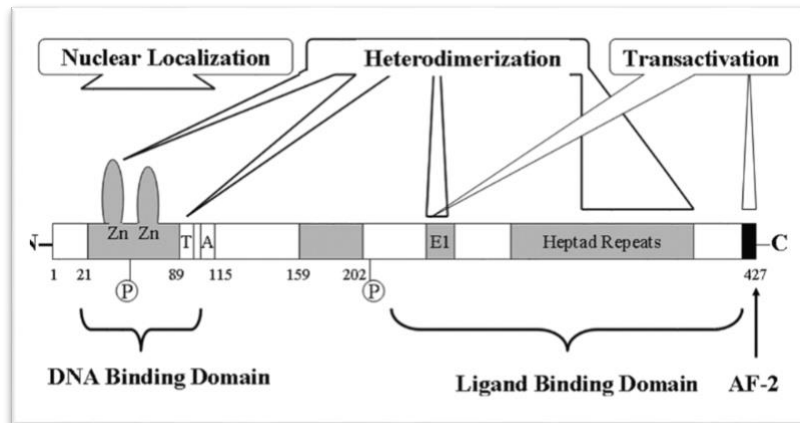


Figura 5. Estructura del VDR nuclear (27).

FUNCIONES DE LA VITAMINA D

Existen VDR en numerosas partes del cuerpo. De hecho, se han encontrado más de 36 tipos celulares que expresan estos receptores (11) (**Anexo 2**). Algunos ejemplos son la médula ósea, el cerebro, el colon, las mamas, y células malignas y del sistema inmune, lo que sugiere que la vitamina D lleva a cabo acciones mucho más allá de regular la absorción y homeostasis del calcio.

En la glándula paratiroides, la vitamina D ejerce una gran acción moduladora según lo explicado en el apartado de regulación de los niveles de vitamina D.

A nivel renal, aumenta la reabsorción tubular de calcio y acelera el transporte de este en el túbulo distal (11).

En el intestino, aumenta el reclutamiento de los canales de calcio y la expresión de la proteína transportadora de calcio (calbindina), y facilita la entrada de calcio a la circulación desde el enterocito mediante una bomba ATP dependiente de vitamina D.

Esta relación con el calcio le hace tener un papel importante en sistemas como el nervioso, donde interviene en la transmisión del impulso nervioso; en el muscular, en el cual se relaciona con la excitabilidad neuromuscular, dando lugar a la contracción y relajación el músculo; o el esquelético, en el que aumenta la resorción ósea e induce el paso de stem cell a osteoclastos maduros (7).

A nivel pancreático, estudios han demostrado que al estimularse los VDR de las células β por parte de la 1,25(OH) $_2$ D se aumenta la síntesis y secreción de insulina, además de mejorarse la sensibilidad a ella en los tejidos diana (11).

En el sistema cardiovascular, la evidencia parece demostrar que la vitamina D podría ayudar a reducir el riesgo de padecer enfermedades de este tipo y que la deficiencia de esta vitamina es

común entre las personas que las padecen (47). En un estudio de cohortes prospectivo (48), se objetivó que entre los pacientes con deficiencia de vitamina D existían niveles más altos de dímero D (1914.00 µgFEU/L vs 1268.00 µgFEU/L) ($p=0.034$). Por el momento se ha descubierto que esta biomolécula reduce la inflamación asociada a la aterosclerosis, controla varias metaloproteinasas involucradas en la calcificación vascular, mejora la función endotelial y atenúa la hipertrofia de los cardiomiocitos provocada por endotelina (11). En situaciones de infección, la activación de la inflamación produce un estado más protrombótico. En ratones knockout en los que se ha suprimido el VDR se muestra una mayor agregación plaquetaria, así como un descenso de la expresión de antitrombina y trombomodulina, y un aumento de la expresión de factor tisular. La estimulación de los VDR con 1-alfa,25-dihidroxicalciferol disminuye el factor tisular y aumenta la trombomodulina (49). Asimismo, se ha asociado un nivel bajo de vitamina D con el desarrollo de fenómenos tromboembólicos (50).

También cabe destacar su papel en la regulación de la tensión arterial mediante su participación en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (11,20).

En células cancerígenas, estudios tanto in vitro como in vivo han demostrado que la 1,25(OH)₂D tiene un efecto antiproliferativo, así como una acción proapoptosis, proapoptosis y antiinflamatoria. También inhiben la invasión y metástasis, y la angiogénesis (11,51).

VITAMINA D Y SISTEMA INMUNE

Uno de los sistemas en los que se encuentran importantes acciones de la vitamina D es el de defensa del organismo o sistema inmune.

Inmunidad innata

En lo que a la inmunidad innata respecta, la vitamina D aumenta las habilidades quimiotácticas y fagocíticas de macrófagos y monocitos. En primer lugar, la vitamina D tiene la función de estimular a los precursores monocíticos para su diferenciación hacia macrófagos maduros. Los macrófagos, por su parte, han demostrado ser capaces de sintetizar 1,25(OH)₂D cuando se estimulan con interferón- γ (IFN- γ) gracias a la presencia de 1-alfa-hidroxilasa (11). Además, el reconocimiento de patógenos mediante receptores tipo toll por parte de los monocitos hace que se produzca una fuerte inducción de 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B) y de VDR. Así, el complejo formado por el receptor retinoide X, el VDR y el calcitriol, activa directamente la transcripción de péptidos antimicrobianos como β -defensina 2 o catelicidina (LL-37), que causa la desestabilización de las membranas microbianas (52–56) (**Figura 6**). La catelicidina ejerce un papel fundamental en el sistema inmune mediante acciones defensivas como la regulación de la inflamación, la inducción de células inmunes a los sitios de infección o la promoción de la epitelización (57).

Los neutrófilos son considerados una de las principales fuentes de producción de catelicidina. Se ha demostrado que existe una expresión de VDR en ellos. No obstante, no se ha encontrado la actividad de 1-alfa-hidroxilasa necesaria para que puedan iniciar la expresión del péptido antimicrobiano catelicidina (58).

Sin embargo, el papel de la vitamina D como reguladora de la expresión de la catelicidina queda evidenciado al usar ARN pequeño de interferencia para inhibir la producción del péptido antimicrobiano catelicidina inducida por 1,25(OH)₂D y obtener como resultado un incremento del crecimiento bacteriano (59). Ejemplo de ello es un estudio (60) en el que se investigó la relación entre los niveles de LL-37 y vitamina D en pacientes hospitalizados en estado crítico. Se encontró una asociación positiva entre ambos, viéndose reducidos los niveles circulantes de las dos moléculas (**Figura 6**).

Inmunidad adaptativa

Además de combatir a los microbios directamente, células presentadoras de antígenos (CPA), especialmente, las células dendríticas (CD), son dianas importantes para los efectos inmunomoduladores de la vitamina D. Las CPA son las encargadas de iniciar la actividad de la inmunidad adaptativa presentando antígenos a linfocitos T y B para modularlos con señales inmunógena o señales tolerógenas, como citoquinas (58). En el caso de las CD, diversos estudios han demostrado que el calcitriol y sus análogos son capaces de alterar su función y morfología para tornarlas a un estado más tolerógeno e inmaduro, en el cual se reducen los niveles de complejo mayor de histocompatibilidad clase II y de la expresión de moléculas coestimuladoras (CD40, CD80, CD86). Este cambio se traduce en la disminución de la presentación de antígenos, acompañado de una menor secreción de IL-12 pero una mayor secreción de IL-10, la cual es tolerógena (61) (**Figura 6**).

En las células de la inmunidad adaptativa, se ha demostrado una expresión de VDR y de enzimas activadoras de vitamina D tanto en los linfocitos T y B obtenidos de humanos y activados in vitro, como en líneas malignas de estos dos tipos de linfocitos (62).

Estudios recientes aportan datos acerca de la función del calcitriol sobre las células B: inhibición de la diferenciación, proliferación, iniciación de la apoptosis, reducción de la producción de inmunoglobulina (63) e inhibición de la síntesis de células de memoria y células plasmáticas (11). Este control sobre las células B tiene especial importancia en el campo de la autoinmunidad, pues la producción de anticuerpos autorreactivos forma parte de la fisiopatología de este tipo de enfermedades (58) (**Figura 6**).

Por otro lado, a la hora de hablar sobre la relación entre las células T y la vitamina D, en una revisión (64), se explican 4 métodos mediante los cuales se establecía esta relación.

- De forma directa:
 - Mediante los efectos paracrinós del calcitriol sobre las células T tras la conversión del 25(OH)D a calcitriol por los monocitos o las CD.
 - A través de los efectos endocrinos producidos en las mismas por el calcitriol sistémico.
 - Por medio de la conversión intracrínica del 25(OH)D a calcitriol en los linfocitos T.
- De forma indirecta, mediante la presentación de antígenos a las células T por parte de las CPA afectadas por el calcitriol.

El efecto producido es una transformación hacia un estado más tolerógeno: supresión de linfocitos T CD4⁺ (T helper) y de la proliferación y diferenciación celular, además de la modulación de la producción de citoquinas (58). Concretamente, inhibe la secreción de Th1 (IL2, IFN- γ , factor de necrosis tumoral alfa/FNT- α), Th9 (IL9) y Th22 (IL22), todas ellas citoquinas proinflamatorias (58,65,66); promoviendo, al contrario, la producción de citoquinas más antiinflamatorias Th2 (IL3, IL4, IL5, IL10) (66–68) (**Figura 6**).

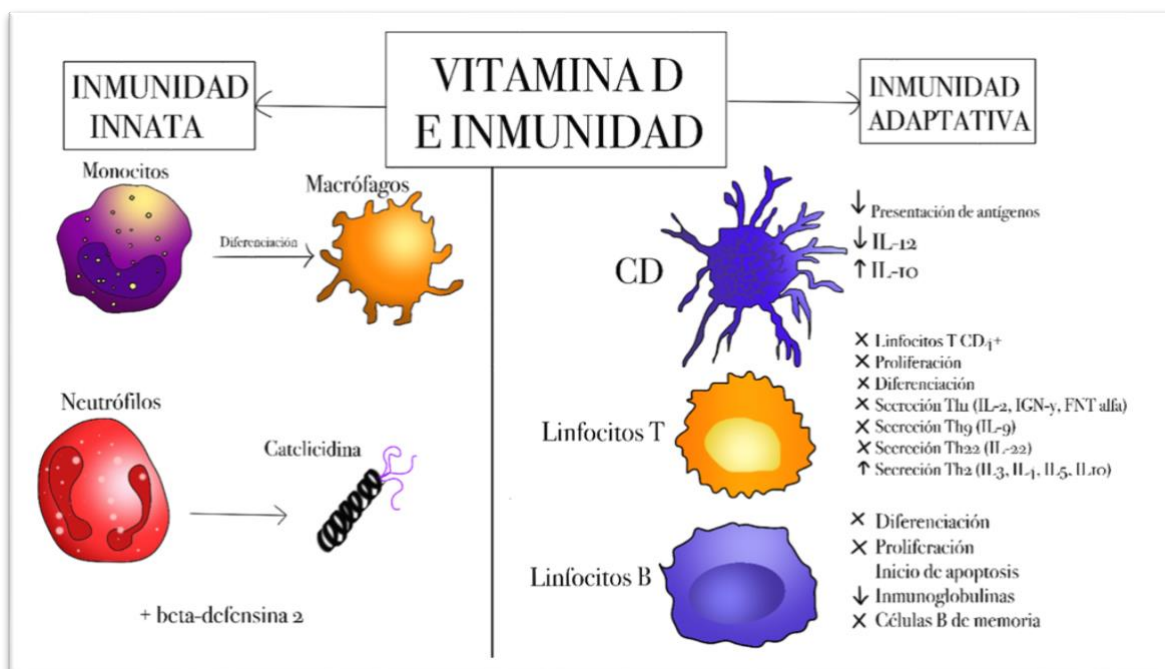


Figura 6. Diferentes funciones de la vitamina D en el sistema inmune.

VITAMINA D Y COVID-19

La información disponible nos orienta a pensar que una deficiencia de vitamina D puede derivar en una reducción de la inmunidad y en una alteración de la autoinmunidad, facilitando las infecciones y el desarrollo de las enfermedades autoinmunes. Todo esto desemboca en un desequilibrio en la modulación de la coagulación, dándose así una mayor producción de fenómenos trombóticos.

Varios estudios parecen evidenciar que unos niveles insuficientes de colecalciferol en sangre pueden resultar en un mayor número de infecciones del tracto respiratorio, como es la nueva enfermedad SARS-CoV2 o coronavirus. Se sabe que el principal mecanismo fisiopatológico de esta enfermedad es el Síndrome de Destrés Respiratorio Agudo, que se produce al darse una tormenta de citoquinas descontrolada y una activación del sistema renina-angiotensina con disminución de la enzima convertidora de angiotensina 2; lo que desemboca en una acumulación de citoquinas proinflamatorias, macrófagos y monocitos en el espacio alveolar. (69,70)

Hasta el momento se han llevado a cabo varias investigaciones para saber si existe una relación directa entre niveles bajos de vitamina D y el COVID-19. Entre ellos se encuentra el estudio llevado a cabo por el IDIVAL. Este concluye que existe una relación entre estas dos variables, pues los niveles séricos de 25(OH)D hallados fueron menores en los pacientes hospitalizados por esta enfermedad que en los controles (13.8 ± 7.2 ng/mL vs. 20.9 ± 7.4 ng/mL), y entre estos pacientes existía una mayor prevalencia de déficit de calcitriol (82.2% vs. 47.2%) (71).

Otro estudio (48), llevado a cabo en población anciana hospitalizada en Reino Unido tiene como objetivo averiguar si la deficiencia de vitamina D en ancianos se correlaciona directamente con peores pronósticos en una infección por COVID-19. La conclusión es que la deficiencia de esta vitamina sumada a una infección por SARS-CoV2 puede tener peor desenlace comparado con población con niveles séricos mayores de vitamina D. Para ello se clasificó la gravedad de los pacientes mediante marcadores como mortalidad intrahospitalaria, características de la tormenta de citoquinas a nivel de laboratorio, cambios en las imágenes torácicas y el empleo de

ventilación no invasiva. La conclusión general es que parece existir una relación entre niveles bajos de vitamina D y la infección por SARS-CoV-2.

Por otro lado, en un estudio llevado a cabo en Brescia, Italia (72), se investigó la diferencia en los parámetros de coagulación entre supervivientes y no supervivientes al coronavirus, mostrando estos últimos niveles más elevados de Dímero D y de producto de degradación de fibrinógeno, y un tiempo de protrombina mayor a su llegada al hospital; mientras que presentaron niveles menores de fibrinógeno y menor actividad de antitrombina al final de la hospitalización. Además, un 71,4% de los fallecidos, frente al 0,6% de los supervivientes, presentaron coagulación intravascular diseminada.

Recientemente se ha llevado a cabo un metaanálisis con más de 10.000 participantes de 25 ensayos de control aleatorizados, y se concluyó que la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de infección del tracto respiratorio en un 19% aproximadamente (73). En el caso del SARS-CoV-2, como enfermedad infecciosa del tracto respiratorio que es y por la relación encontrada entre la deficiencia de esta vitamina y la aparición de esta patología, resulta interesante estudiar si la administración de suplementos orales de vitamina D contribuye a reducir la probabilidad de infección o a minimizar los síntomas de cara a una futura infección por COVID-19 para prevenir casos graves.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE BIBLIOGRAFÍA

Los artículos empleados en este trabajo se tomaron de bases de datos de publicaciones científicas como PubMed, Scielo o Dialnet. La estrategia de búsqueda consistió en el empleo de las palabras clave para afinar los resultados. Debido a la pequeña cantidad de estudios sobre la prevalencia de hipovitaminosis D, no se estableció un período máximo de tiempo desde la publicación de los artículos incluidos.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos mayores institucionalizados en una residencia de ancianos de Cantabria, así como la efectividad de la suplementación según las recomendaciones de la SEGG y el efecto producido en los niveles séricos de esta vitamina tras finalizar el periodo de suplementación.

Como objetivo secundario, se pretende conocer si existe relación entre los niveles de vitamina D sérica y la creación de anticuerpos anti-SARS-Cov-2.

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN

La investigación se llevó a cabo en un Centro de Atención a la Dependencia en Maliaño, Cantabria (España). Originalmente se incluyó a los 169 residentes de esta institución en el estudio. No se establecieron criterios de exclusión, a priori. No obstante, por mal acceso venoso, por fallecimiento o por no encontrarse en la residencia en el momento de la primera extracción (25 de febrero y 4 marzo de 2021), finalmente se pudieron obtener muestras de 160 de los ancianos en la primera extracción, es decir, hubo una participación del 94,67%. De ellos, 114 fueron mujeres (71,25%) y 46 hombres (28,75%).

En la segunda extracción (27 y 29 de julio de 2021) se obtuvieron 141 muestras, 99 de mujeres (70,21%) y 42 de hombres (29,79%).

Finalmente, en la tercera extracción (24 y 25 de enero de 2022) se obtuvieron 110 muestras, de las cuales 84 (76,36%) pertenecían a mujeres y 26 (23,63%), a hombres.

Todos los participantes firmaron un consentimiento antes de dar inicio al estudio, donde se les informaba del objetivo de este y del proceso que se llevaría a cabo.

La edad de los participantes al iniciar el estudio estaba entre 54 y 106 años, siendo la media 87,02 años (Derivación estándar, DE= 9,18). Se agrupó a los pacientes en grupo según la edad al inicio del estudio: menores de 70 años (n=11) (6,88%), 70-74 (n=9) (5,625%), 75-79 (n=9) (5,625%), 80-84 (n=18) (11,25%), 85-89 (n=29) (18,13%), 90-94 (n=55) (34,38%), 95-99 (n=16) (10%) y de 100 años en adelante (n=7) (4,38%). No se tiene registro sobre la edad de 6 de los pacientes.

Ninguno de los participantes había recibido suplementación de vitamina D en los 3 meses previos al inicio del estudio.

VALORES DE VITAMINA D

Se han tomado como valores de referencia los propuestos por la IOF (33).

- Por debajo de 10 ng/mL se consideran los valores como deficientes.
- Entre 10 y 30 ng/mL los niveles son tomados como insuficientes.
- Por encima de 30 ng/mL los valores se toman como normales.

SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D

La suplementación pautaada sigue las recomendaciones de la SEGG (44), agrupando a los pacientes en función de su nivel de vitamina D en sangre (**Tabla 4**). Se empleó 25(OH)D (calcifediol) en todos los participantes.

Puesto que la recomendación de suplementación solo alcanza los 3 meses, pasado ese periodo de tiempo, se retiró.

	NIVEL	CANTIDAD	TIEMPO
PROPUESTA 1	<10 ng/mL DEFICIENCIA	16.000 UI/día.	14 días
		16.000 UI/semana	3 meses
PROPUESTA 2	11-29 ng/mL INSUFICIENCIA	16.000 UI/día	7 días
		16.000 UI/semana	3 meses
PROPUESTA 3	≥ 30 ng/mL NORMAL	16.000 UI/ 2 semanas	3 meses

Tabla 4. Propuestas de suplementación según los valores de vitamina D sérica.

ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE VITAMINA D

La primera muestra sanguínea se tomó entre los meses de febrero y marzo de 2021. La cuantificación de la vitamina D en sangre se realizó mediante inmunoanálisis específico quimioluminiscente automatizado.

Siguiendo las recomendaciones de la SEIOMM (39), se tomó una segunda muestra pasados 4 meses desde la muestra inicial, es decir, en julio.

Se tomó una tercera muestra en enero de 2022 para conocer el efecto del abandono de la suplementación después de finalizar el período recomendado por la SEGG.

ANÁLISIS DE ANTICUERPOS ANTI-SARS-COV-2

Se estudió tanto la inmunidad humoral como la inmunidad celular.

La detección de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S1 (anti-S1) dirigidos frente al dominio RBD de la subunidad S1 (espícula) y de anticuerpos específicos anti-N, se llevó a cabo por medio del inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente (CLIA, por sus siglas en inglés) usando el SARS-CoV-2 IgG II Quant Assay on the Alinity I (Abbott, Chicago, IL, USA) y siguiendo las indicaciones del fabricante. Los resultados se expresaron en unidades arbitrarias (UA) por mL (AU/mL). Los valores mayores que 50 AU/mL para anti-S1 y mayores que 1,5 AU/mL para anti-N se consideraron positivos (74).

Para el análisis de la inmunidad celular, se siguió el procedimiento descrito por San Segundo et al. (75).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y DESCRIPTIVO

Para describir las variables cualitativas se emplearon las frecuencias absolutas y los porcentajes calculando su intervalo de confianza del 95 % para las variables principales. Las variables cuantitativas se describieron con la media aritmética y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico (RIC), dependiendo del ajuste a la distribución normal; para comprobar dicho ajuste se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov.

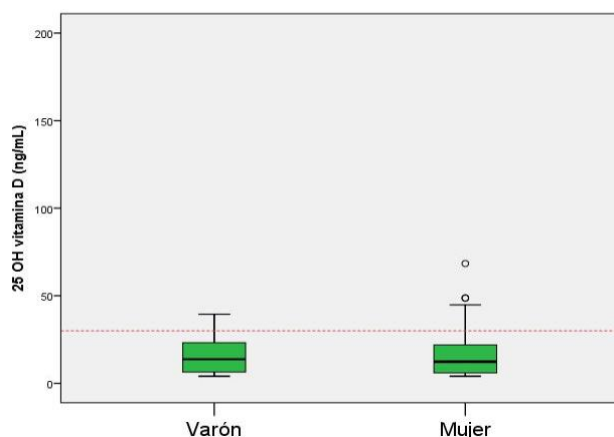
Para comparar las diferencias entre los valores iniciales, cuantificados en ng/mL, con los obtenidos a los tres y seis meses se utilizó el test de Wilcoxon, dada la distribución no gaussiana de las variables implicadas. En el caso de comparar dos grupos independientes en relación a una variable numérica, empleamos la prueba U de Mann-Whitney. Para representar las variables cuantitativas se utilizaron los diagramas de cajas (boxplot).

Para la comparación de dos grupos en variables cualitativas se empleó el test de Chi cuadrado. Empleamos los gráficos de barras para representar las frecuencias de las variables cualitativas.

RESULTADOS

PRIMERA EXTRACCIÓN

En la primera extracción, la mediana de vitamina D sérica fue de 12,85 ng/mL, y el RIC es 15,99.



La mediana hallada en el grupo de las mujeres fue de 12,85 ng/mL y el RIC de 16. La mediana en el grupo de los hombres fue de 12,90 ng/mL y el RIC de 17,28.

Figura 7. Diagrama de cajas que de los valores de vitamina D sérica en el grupo de los hombres y en el de las mujeres.

En total, 66 personas (41,25%) (IC95% 33,6-49,3) padecían de deficiencia: 47 mujeres (41,23% de las mujeres) y 19 hombres (41,30% de los hombres). Se les adjudicó la pauta de suplementación número 1.

El 48,13% (IC95% 40,2-56,2) de la población estudiada (77 personas) presentó insuficiencia de vitamina D: 52 mujeres (45,6% de las mujeres) y 25 hombres (54,35% de los hombres). Se les adjudicó la pauta de suplementación número 2.

Y, tan solo 17 personas (10,63%) (IC95% 6,3-16,5) presentaron niveles normales de vitamina D: 15 mujeres (13,16% de las mujeres) y 2 hombres (4,35% de los hombres). Se les adjudicó la pauta de suplementación número 3.

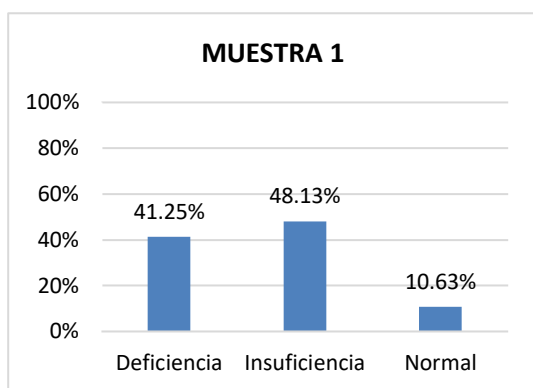


Figura 8. Gráfico de barras que representa el porcentaje de la población a estudio que padecía de deficiencia, insuficiencia o tenía niveles normales de vitamina D sérica en la primera extracción.

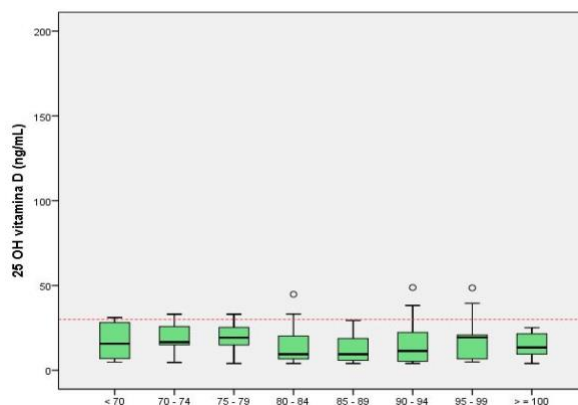


Figura 9. Diagrama de cajas de los valores de vitamina D sérica en la primera muestra agrupada por grupos etarios.

Con respecto a la edad, la primera extracción muestra los siguientes resultados (**Tabla 5 y Figura 9**):

- Menores de 70 años: se pudieron obtener 10 muestras de personas pertenecientes a este grupo de edad (6,25%). La mediana de vitamina D sérica en este grupo se halla en 22,25 ng/mL y el rango intercuartílico de 21,29. Un 30% de las muestras reflejaba un estado deficitario (2 hombres y 1 mujer). Un 60% tenía insuficiencia (4 mujeres y 2 hombres). Tan solo 1 persona (mujer) (10%) tenía unos valores normales.
- Edad de 70 a 74 años: se pudieron obtener 9 muestras (5,63%). La mediana se halla en 25,80 ng/mL y el rango intercuartílico de 12,45. Un 11,11% reflejaba un estado deficitario (1 mujer), 77,78% mostraban una insuficiencia (4 mujeres y 3 hombres) y un 11,11% (1 mujer) presentaba valores normales.
- Edad de 75 a 79 años: se pudieron obtener 9 muestras (5,63%). La mediana de este grupo se halla en 19,30 ng/mL y el rango intercuartílico de 24,29. El 22,22% del grupo (1 mujer y 1 hombre) presentaba un nivel deficitario. Un 66,67% (2 mujeres y 4 hombres) mostraba niveles insuficientes. Un 11,11% (1 mujer) presentaba valores en el rango de la normalidad.
- Edad de 80 a 84 años: se pudieron obtener 16 muestras (10%). La mediana de todas ellas fue de 9,49 ng/mL y el rango intercuartílico de 15,93. En este grupo, un 50% (6 mujeres y 2 hombres) presentó niveles deficitarios. Un 31,25% (3 mujeres y 2 hombres) mostraba niveles insuficientes. El 18,75% (3 mujeres) tenían valores normales.
- Edad de 85 a 89 años: se pudieron obtener 28 muestras (17,5%). En este grupo la mediana hallada fue de 12 ng/mL y el rango intercuartílico de 13,59. Un 50% (9 mujeres

y 5 hombres) padecía de deficiencia. El otro 50% del grupo (11 mujeres y 3 hombres) presentó niveles insuficientes. Nadie en este grupo etario presentó valores normales.

- Edad de 90 a 94 años: se pudieron obtener 54 muestras (33,75%). En este grupo, la mediana hallada fue de 14,40 ng/mL y el rango intercuartílico de 19,77. Un 46,3% del grupo (21 mujeres y 4 hombres) presentó niveles deficientes. Un 44,44% (17 mujeres y 7 hombres) presentaba niveles insuficientes. Un 9,26% (5 mujeres) presentó valores normales de vitamina D sérica.
- Edad de 95 a 99 años: se pudieron obtener 16 muestras (10%). La mediana hallada en este grupo fue de 19,40 ng/mL y el rango intercuartílico de 14,75. El 37,5% (3 mujeres y 3 hombres) del grupo padecía de deficiencia de vitamina D. El 50% (5 mujeres y 3 hombres) presentaba niveles insuficientes. Un 12,5% (1 hombre y 1 mujer) presentó niveles normales.
- Edad de 100 años en adelante: se pudieron obtener 7 muestras (4,38%), todas de mujeres. La mediana de vitamina D sérica hallada en este grupo fue de 12,50 ng/mL y el rango intercuartílico de 16,41. El 28,57% del grupo (2 mujeres) padecía de deficiencia y el 71,43% (5 mujeres), de insuficiencia. Ninguna persona presentaba niveles normales.

GRUPO DE EDAD	MUESTRAS	MEDIANA (ng/mL)	% DEFICIENCIA	% INSUFICIENCIA	% VALORES NORMALES
<70	10	22,25	30	60	10
70-74	9	25,80	11,11	77,78	11,11
75-79	9	19,30	22,22	66,67	11,11
80-84	16	9,49	50	31,25	18,75
85-89	28	12	50	50	0
90-94	54	14,40	46,3	44,44	9,26
95-99	16	19,40	37,5	50	12,5
≥100	7	12,50	28,57	71,43	0

Tabla 5. Porcentajes de deficiencia, insuficiencia y niveles normales de vitamina D por grupos de edad en la primera extracción.

En lo que a las diversas pautas de suplementación respecta:

- El grupo suplementado con la pauta número 1 por obtener resultados de deficiencia tras analizar los niveles séricos de vitamina D, obtuvo una mediana de 5,28 ng/mL y el rango intercuartílico 2,77.
- El grupo con la pauta de suplementación número 2 obtuvo una media de 20,70 ng/mL y el rango intercuartílico 8,55.
- El grupo con la pauta de suplementación número 3 obtuvo una media de 33,10 ng/mL y el rango intercuartílico 9,90.

SEGUNDA EXTRACCIÓN

En la extracción realizada en julio, la mediana de vitamina D sérica fue de 88,00 ng/mL y el rango intercuartílico fue 74,5.

Entre las mujeres, la mediana se sitúa en 85 ng/mL y el RIC en 71,5; y entre los hombres, la mediana fue 88,5 ng/mL y el RIC 93,8.

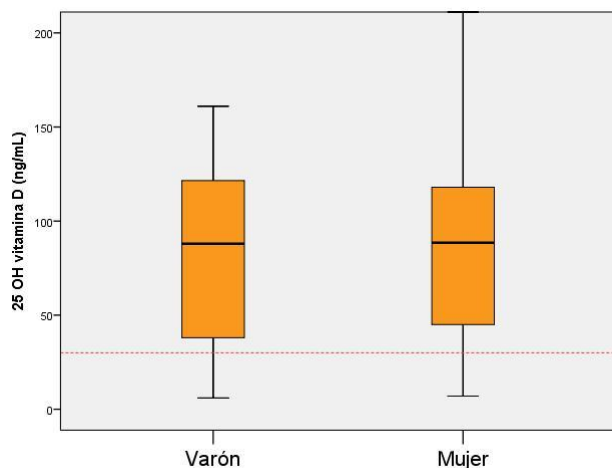


Figura 10. Diagrama de cajas de los valores de vitamina D sérica en el grupo de los hombres y en el de las mujeres.

En esta segunda extracción, se hallaron 7 muestras con valores por debajo de 10 ng/mL, lo que supone un 4,96% (IC95% 2,0-10,0) de las muestras. De ellas, 4 pertenecían a mujeres (4,04% de las mujeres) y 3, a hombres (7,14% de los hombres).

En lo que respecta a la insuficiencia, los niveles hallados y categorizados como insuficientes comprendieron el 14,9% (IC95% 9,5-21,9) de las muestras tomadas (21 personas). De ellas, 15 eran mujeres (15,15% de las mujeres) y 6 eran hombres (14,28% de los hombres).

Y, por último, un 80,14% (IC95% 72,6-86,3) de las muestras (113 personas) obtuvieron como resultado niveles de vitamina D sérica dentro de la normalidad. De ellas, 80 pertenecían a mujeres (80,8% de las mujeres) y 33, a hombres (78,57% de los hombres).

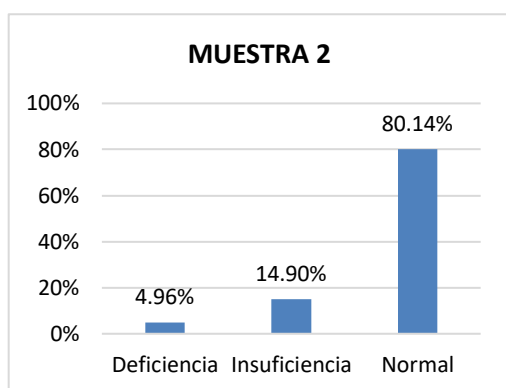


Figura 11. Gráfico de barras que representa el porcentaje de la población a estudio que padecía de deficiencia, insuficiencia o tenía niveles normales de vitamina D sérica en la segunda extracción.

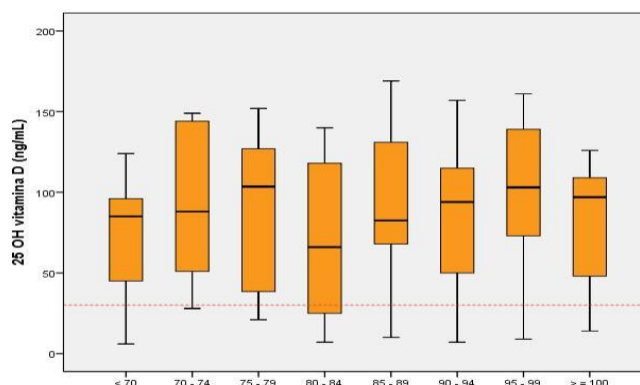


Figura 12. Diagrama de cajas de los valores de vitamina D sérica en la segunda muestra agrupada por grupos etarios.

Con respecto a la edad, la segunda extracción muestra los siguientes resultados (**Tabla 6 y Figura 12**):

- Menores de 70 años: se pudieron obtener 9 muestras de personas pertenecientes a este grupo de edad (6,38%). La mediana de vitamina D sérica en este grupo se halla en 88,50 ng/mL y el rango intercuartílico de 53,5. Un 11,11% de las muestras reflejaba un estado deficitario (1 hombre). Un 11,11% (1 hombre) tenía insuficiencia. El 77,77% (5 mujeres y 2 hombres) presentaron niveles normales.
- Edad de 70 a 74 años: se pudieron obtener 9 muestras (6,38%). La mediana se halla en 51,00 ng/mL y el rango intercuartílico de 83,0. Nadie reflejaba un estado deficitario, un

11,11% (1 mujer) mostraba una insuficiencia y un 88,88% (5 mujeres y 3 hombres) presentaba valores normales.

- Edad de 75 a 79 años: se pudieron obtener 8 muestras (5,67%). La mediana de este grupo se halla en 120 ng/mL y el rango intercuartílico 71,5. Nadie en este grupo presentaba un nivel deficitario. Un 25% (2 hombres) mostraba niveles insuficientes. Un 75% (3 mujeres y 3 hombres) presentaba valores en el rango de la normalidad.
- Edad de 80 a 84 años: se pudieron obtener 17 muestras (12,06%). La mediana de todas ellas fue de 56,50 ng/mL y el rango intercuartílico de 74,5. En este grupo, un 11,76% (2 mujeres) presentó niveles deficitarios. Un 17,64% (2 mujeres y 1 hombre) mostraba niveles insuficientes. El 70,58% (8 mujeres y 4 hombres) tenían valores normales.
- Edad de 85 a 89 años: se pudieron obtener 26 muestras (18,44%). En este grupo la mediana hallada fue de 84,50 ng/mL y el rango intercuartílico de 68,0. Un 3,84% (1 hombre) padecía de deficiencia. El 7,69% (2 mujeres) del grupo presentó niveles insuficientes. El 88,46% (16 mujeres y 7 hombres) presentó niveles dentro del rango de la normalidad.
- Edad de 90 a 94 años: se pudieron obtener 48 muestras (34,04%). En este grupo, la mediana hallada fue de 95,00 ng/mL y el rango intercuartílico de 65,0. Un 4,16% del grupo (2 mujeres) presentó niveles deficientes. Un 16,66% (6 mujeres y 2 hombres) presentaba niveles insuficientes. Un 79,16% (31 mujeres y 7 hombres) presentó valores normales de vitamina D sérica.
- Edad de 95 a 99 años: se pudieron obtener 15 muestras (10,64%). La mediana hallada en este grupo fue de 108,00 ng/mL y el rango intercuartílico de 58,0. El 6,66% (1 hombre) del grupo padecía de deficiencia de vitamina D. Nadie del grupo presentaba niveles insuficientes. Un 93,33% (14 mujeres y 14 hombres) presentó niveles normales.
- Edad de 100 años en adelante: se pudieron obtener 7 muestras (4,96%), todas de mujeres. La mediana de vitamina D sérica hallada en este grupo fue de 102,00 ng/mL y el rango intercuartílico de 53,5. Nadie en el grupo padecía de deficiencia. El 28,57% (2 mujeres) padecía de insuficiencia y el 71,43% (5 mujeres) tenía niveles normales.

GRUPO DE EDAD	MUESTRAS	MEDIANA (ng/mL)	% DEFICIENCIA	% INSUFICIENCIA	% VALORES NORMALES
<70	9	88,50	11,11	11,11	77,77
70-74	9	51,00	0	11,11	88,88
75-79	8	120	0	25	75
80-84	17	56,50	11,76	17,64	70,58
85-89	26	84,50	3,84	7,69	88,46
90-94	48	95,00	4,16	16,66	79,16
95-99	15	108,00	6,66	0	93,33
≥100	7	102,00	0	28,57	71,43

Tabla 6. Porcentajes de deficiencia, insuficiencia y niveles normales de vitamina D por grupos de edad en la segunda extracción.

En lo que a las diversas pautas de suplementación se refiere:

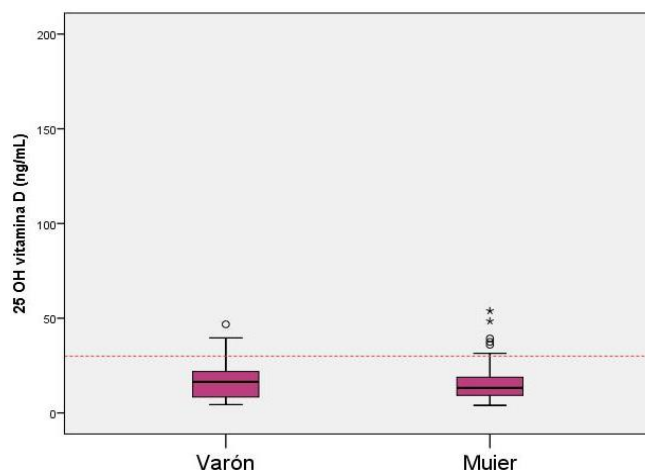
- En el grupo suplementado con la pauta número 1 (n=57, 40,43%) la mediana fue de 109,00 ng/mL y el rango intercuartílico 81,0. Un 10,52% del grupo aún padecía de deficiencia, un 12,28% pasó a un estado insuficiente, y el 77,19% alcanzó niveles normales.
- El grupo suplementado con la pauta número 2 (n=71, 50,35%) alcanzó una mediana 93,00 ng/mL y el rango intercuartílico 51,3. Nadie de este grupo vio sus niveles bajar

hasta un rango deficiente. Un 18,31% se mantuvo con insuficiencia y el 81,69% alcanzó valores normales.

- El grupo suplementado con la pauta número 3 (n=11, 7,80%) alcanzó una mediana de 45,00 ng/mL y el rango intercuartílico 28,5. Nadie de este grupo vio sus niveles bajar hasta un rango deficiente. Una persona (9,1%) redujo sus niveles hasta un rango insuficiente. El 90,91% del grupo se mantuvo en valores dentro de la normalidad.

TERCERA EXTRACCIÓN

En la tercera muestra, la mediana hallada fue de 13,4 ng/mL. El RIC es 12.



Entre las mujeres la mediana fue de 13,25 ng/mL y el RIC fue 11,2. Entre los hombres la mediana fue de 16,3 ng/mL y el RIC 14,3.

En esta extracción, 33 personas (30%) (IC95% 20,8-38,5) tenían niveles deficientes. De ellas, 25 eran mujeres (29,76% de las mujeres) y 8 eran hombres (30,77% de los hombres).

Por otro lado, 65 personas (59,1%) (IC95% 50,2-69,2) tenían niveles séricos de vitamina D insuficientes. De ellas, 53 eran mujeres (63,09% de las mujeres) y 12 eran hombres (15% de los hombres)

Figura 13. Diagrama de cajas de los valores de vitamina D sérica en el grupo de los hombres y en el de las mujeres en la tercera muestra.

Finalmente, 12 personas (10,9%) (IC95% 5,8-18,3) obtuvieron como resultado un nivel de vitamina D sérica normal. De ellas, 7 eran mujeres (8,33% de las mujeres) y 5 eran hombres (19,23% de los hombres).

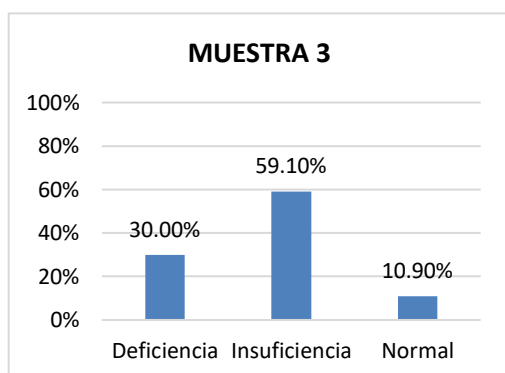


Figura 14. Gráfico de barras que representa el porcentaje de la población a estudio que padecía de deficiencia, insuficiencia o tenía niveles normales de vitamina D sérica en la tercera extracción.

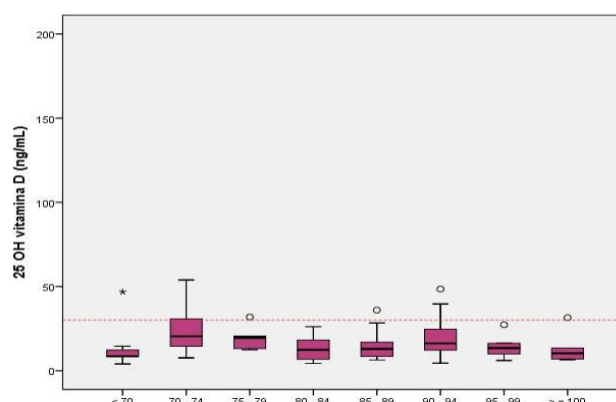


Figura 15. Diagrama de cajas de los valores de vitamina D sérica en la tercera muestra agrupada por grupos etarios.

Con respecto a la edad, la tercera extracción muestra los siguientes resultados (**Tabla 7 y Figura 15**):

- Menores de 70 años: se pudieron obtener 9 muestras (8,18%) de personas pertenecientes a este grupo de edad. La mediana de vitamina D sérica en este grupo se halla en 9,6 ng/mL y el rango intercuartílico es 5,6. Un 55,55% de las muestras reflejaba un estado deficitario (4 mujeres y 1 hombre). Un 33,33% (2 mujeres y 1 hombre) tenía insuficiencia. El 11,11% (1 hombre) presentó niveles normales.
- Edad de 70 a 74 años: se pudieron obtener 6 muestras (5,45%). La mediana se halla en 20,40 ng/mL y el rango intercuartílico es 31,2. El 16,66% (1 hombre) presentó niveles deficitarios, un 33,33% (2 mujeres) mostraba una insuficiencia y un 33,33% (2 mujeres) presentaba valores normales.
- Edad de 75 a 79 años: se pudieron obtener 5 muestras (4,55%). La mediana de este grupo se halla en 19,60 ng/mL y el rango intercuartílico es 13,5. Nadie en este grupo presentaba un nivel deficitario. Un 80% (2 mujeres y 2 hombres) mostraba niveles insuficientes. Un 20% (1 hombre) presentaba valores en el rango de la normalidad.
- Edad de 80 a 84 años: se pudieron obtener 14 muestras (9,93%). La mediana de todas ellas fue de 12,35 ng/mL y el rango intercuartílico es 11,8. En este grupo, un 42,85% (5 mujeres y 1 hombre) presentó niveles deficitarios. Un 57,14% (7 mujeres y 1 hombre) mostraba niveles insuficientes. Nadie en el grupo tuvo valores normales.
- Edad de 85 a 89 años: se pudieron obtener 24 muestras (17,02%). En este grupo la mediana hallada fue de 12,90 ng/mL y el rango intercuartílico es 9,0. Un 41,66% (6 mujeres y 4 hombres) padecía de deficiencia. El 54,16% (11 mujeres y 2 hombres) del grupo presentó niveles insuficientes. El 4,16% (1 mujer) presentó niveles dentro del rango de la normalidad.
- Edad de 90 a 94 años: se pudieron obtener 39 muestras (27,66%). En este grupo, la mediana hallada fue de 16,20 ng/mL y el rango intercuartílico es 13,2. Un 15,38% del grupo (6 mujeres) presentó niveles deficientes. Un 69,23% (23 mujeres y 4 hombres) presentaba niveles insuficientes. Un 15,38% (4 mujeres y 2 hombres) presentó valores normales de vitamina D sérica.
- Edad de 95 a 99 años: se pudieron obtener 7 muestras (4,96%). La mediana hallada en este grupo fue de 13,40 ng/mL y el rango intercuartílico es 8,2. El 28,57% (2 mujeres) del grupo padecía de deficiencia de vitamina D. Un 71,4% (2 mujeres y 3 hombres) presentaron niveles insuficientes. Nadie en el grupo presentó niveles normales.
- Edad de 100 años en adelante: se pudieron obtener 6 muestras (4,25%), todas de mujeres. La mediana de vitamina D sérica hallada en este grupo fue de 10,30 ng/mL y el rango intercuartílico es 11,1. Un 33,33% (2 mujeres) padecía de deficiencia. El 50% (3 mujeres) padecía de insuficiencia y el 16,66% (1 mujer) tenía niveles normales

GRUPO DE EDAD	MUESTRAS	MEDIANA (ng/mL)	% DEFICIENCIA	% INSUFICIENCIA	% VALORES NORMALES
<70	9	9,6	55,55	33,33	11,11
70-74	6	20,40	16,66	33,33	33,33
75-79	5	19,60	0	80	20
80-84	14	12,35	42,85	57,14	0
85-89	24	12,90	41,66	54,16	4,16
90-94	39	16,20	15,38	69,23	15,38
95-99	7	13,40	28,57	71,4	0
≥100	6	10,30	33,33	50	16,66

Tabla 7. Porcentajes de deficiencia, insuficiencia y niveles normales de vitamina D por grupos de edad en la tercera extracción.

En lo que a las diversas pautas de suplementación se refiere:

- El grupo suplementado con la pauta número 1 (n=42, 38,18%) obtuvo una mediana de 11,15 ng/mL y el rango intercuartílico 5,1. Un 45,23% del grupo resultó tener niveles deficientes, un 52,38% estaba dentro del rango de la insuficiencia y el 2,38% del grupo tuvo niveles normales.
- El grupo suplementado con la pauta número 2 (n=56, 50,90%) obtuvo una mediana de 17,15 ng/mL y el rango intercuartílico 14,9. Un 64,28% del grupo tuvo niveles deficientes, un 19,64% se enmarcó en el rango de la insuficiencia y el 16,07% del grupo obtuvo valores normales.
- El grupo suplementado con la pauta número 3 (n=10, 9,09%) alcanzó una mediana de 20,80 ng/mL. Una persona del grupo (10%) resultó tener niveles deficientes, el 7% se colocó en el rango de la insuficiencia y el 20% tuvo valores normales.

ESTUDIO DE ANTICUERPOS ANTI-SARS-COV-2

El estudio de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 mostró que 16 (9,5%; IC: 5,4 – 15,1) de los pacientes de este centro no poseían anticuerpos contra el COVID-19. De ellos, 9 eran mujeres (5,5% del total y 7,9% de las mujeres) y 7 hombres (4,4% del total y 15,2% de los hombres).

En el total de la población estudiada sin anticuerpos, la mediana de los valores de vitamina D fue de 20,4 ng/mL en la primera muestra (RIC: 15,9); 7); por otro lado, los valores de la mediana en el grupo con anticuerpos fueron de 11,8 ng/mL (RIC 16,2), no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,10$).

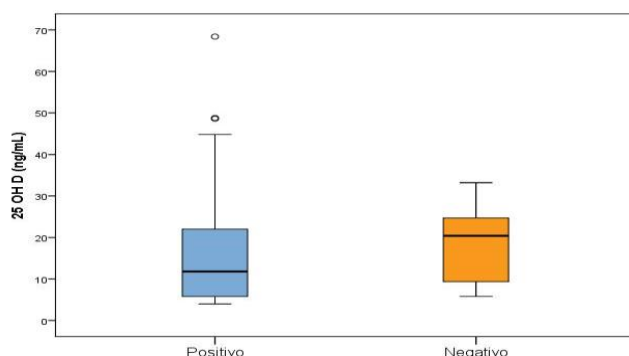


Figura 16. Niveles de vitamina D tras la vacunación completa en el grupo de personas con anticuerpos anti-SARS-CoV-2 versus el grupo de personas que no poseía anticuerpos.

RESUMEN DE RESULTADOS

PRIMERA EXTRACCIÓN

La primera extracción muestra una importante hipovitaminosis D presente entre los ancianos institucionalizados estudiados: un 90% de ellos se encontraba en niveles por debajo de los considerados como normales, siendo más de la mitad de estos niveles deficientes.

No se encuentra diferencia significativa ($p > 0,05$) en los niveles medios de vitamina D sérica entre hombres y mujeres, siendo de la media de unos y de otros prácticamente exacta.

Con respecto a la edad, no se observa una tendencia lineal de la media de vitamina D sérica relacionada directa o indirectamente con los años. Todos los grupos de edad sitúan su mediana de vitamina D sérica en valores por debajo de 30 ng/mL, es decir, insuficientes o deficientes.

SEGUNDA EXTRACCIÓN

En la segunda extracción sanguínea, la muestra analizada supone una estadísticamente significativa mejora de los niveles séricos de vitamina D tanto en el grupo general ($p < 0,001$) como en todos los grupos etarios y en ambos sexos.

La mediana de vitamina D sérica general se ve aumentada en más de 75 ng/mL y el porcentaje de personas con niveles por debajo de lo considerado como normal (< 30 ng/mL) se reduce de prácticamente un 90% a un 19,86%. El porcentaje de personas con deficiencia de vitamina D también se ve reducido drásticamente: de 45,63% a 4,96% (**Figura 17**).

Comparando ambos sexos, las medias de vitamina D sérica se mantienen muy similares en esta segunda muestra y siguen la tendencia general del grupo. No se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0,05$).

Con respecto a la edad, no se observa una tendencia ascendente o descendente de la media de vitamina D sérica relacionada directa o indirectamente con los años.

Cabe destacar que el grupo al que se le adjudicó la pauta de suplementación número 1 por presentar valores menores a 10 ng/mL en la primera muestra, es el que mayor crecimiento tuvo entre la 1ª y 2ª muestra, y también, el que mayor valor de mediana presenta. Mientras, el grupo al que se le suplementó con la pauta número 3 por presentar valores normales, fue el que menos creció y el que presentó los niveles medios más bajos de los tres grupos en esta segunda muestra.

TERCERA EXTRACCIÓN

Los valores obtenidos en la tercera extracción suponen un descenso estadísticamente significativo ($p < 0,001$), y llegan a estar incluso por debajo de los niveles iniciales en algunos casos.

La mediana de vitamina D sérica general se ve reducida en más de 70 ng/mL con respecto a la segunda extracción y el porcentaje de personas con niveles por debajo de lo considerado como normal vuelve a aumentar hasta el 89,1%, rozando los niveles de la primera extracción. El porcentaje de personas con deficiencia de vitamina D también se ve aumentado, nuevamente, hasta un 30% (**Figura 17**).

En esta última extracción tampoco se aprecia una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre ambos sexos y la media de vitamina D sérica. Tampoco una tendencia lineal que se relacione con la edad.

Es importante mencionar que los diferentes grupos creados según la pauta de suplementación recuperaron su orden inicial en función de la mediana de vitamina D sérica:

- El grupo suplementado con la pauta número 1 vio caer sus valores medios en picado, aunque manteniéndose por encima de los valores resultantes en la primera extracción, en el rango de insuficiencia.
- El grupo que recibió la pauta número 2 se colocó en valores medios ligeramente por debajo de los medidos en la primera muestra, volviendo así al rango de insuficiencia.
- El grupo suplementado con la pauta número 3 también alcanzó valores medios por debajo de los iniciales. Si en un principio todos presentaban valores normales, la media del grupo en la tercera extracción es insuficiente.

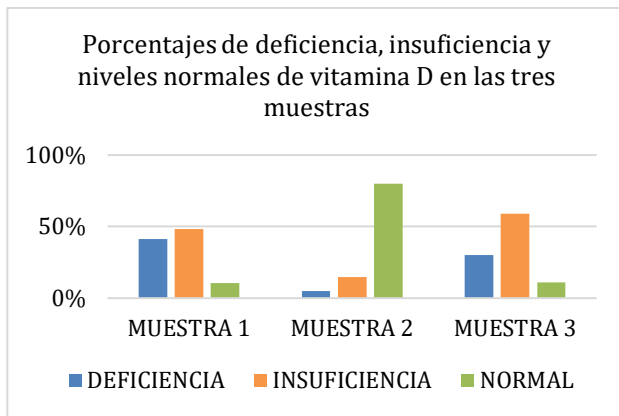


Figura 17. Gráfico de barras de los porcentajes de deficiencia, insuficiencia y normalidad en los valores de vitamina D sérica en las tres muestras.

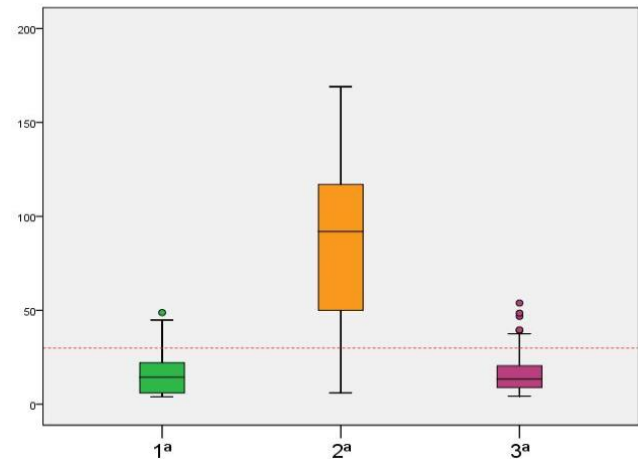


Figura 18. Diagrama de cajas comparativo de los valores de vitamina D sérica en las tres muestras.

ESTUDIO DE ANTICUERPOS ANTI-SARS-COV-2

Con respecto al estudio de los anticuerpos anti-COVID-19, llama la atención que exista una diferencia (aunque estadísticamente no significativa, $p=0,0103$) en los valores de vitamina D sérica entre el grupo de los que sí tienen anticuerpos y el de los que no los tienen, tanto en la primera muestra como en la tercera, pero no en la segunda. La mediana de vitamina D sérica es 8,6 ng/mL mayor en el grupo de población sin anticuerpos.

No existe diferencia significativa entre la presencia o no de anticuerpos y el sexo. Tampoco con la edad.

Cabe mencionar que algunos de los pacientes sin anticuerpos anti-COVID-19 pasaron la infección en el transcurso del estudio de forma asintomática.

DISCUSIÓN

HIPOVITAMINOSIS D

La hipovitaminosis D parece ser una enfermedad crónica frecuentemente presente en los ancianos como se ha podido ver en este estudio y en otros realizados anteriormente tanto en España, como en otros países.

De los 10 estudios descritos en el **Anexo 3** (incluido este mismo), todos, excepto Bernal et al. (76), muestran cifras similares en cuanto a prevalencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D en la población estudiada.

El estudio SENECA (77) realizado en 10 países de Europa (entre ellos España) entre los años 1988 y 1989 en ancianos de 70 a 75 años, revela que un 75% de la población estudiada presenta valores inferiores a 12 ng/mL, que es el valor de corte tomado por el equipo investigador para delimitar la deficiencia. El valor medio resultante en Betanzos, la localidad española incluida en este estudio fue de 10,1 ng/mL. En España, un 52% de los hombres presentó deficiencia frente al 86% de las mujeres. A niveles generales, un 36% de los hombres padecía de deficiencia frente a un 47% de las mujeres.

En la Cohorte Peñagrande (78) se tomaron muestras de 468 mujeres mayores de 64 años, el 32,5% de las cuales vivían solas. Se realizaron dos mediciones: una en verano y otra en invierno. La media general resultante fue de 20,3 ng/mL (25,6 ng/mL en verano y 18,8 ng/mL en invierno).

Un 86,3% de ellas presentó niveles por debajo de 30 ng/mL y un 35,3 % lo hizo por debajo de 16 ng/mL (punto de corte elegido por los autores para definir la deficiencia de vitamina D).

El Proyecto OPTIFORD (79) se llevó a cabo en el año 2001, realizando mediciones tanto en invierno como en verano, en 5 países europeos. En España, las 53 mujeres participantes comprendían edades entre 70 y 74 años y resultaron tener un nivel de vitamina D sérica medio de 16,128 ng/mL en verano y de 12,032 ng/mL en invierno. Un 80% de la población estudiada presentó niveles por debajo de 20 ng/mL y un 28% lo hizo por debajo de 10 ng/mL.

El estudio llevado a cabo por Vaqueiro et al. (80) en Cataluña en el año 2003, incluye a 239 personas cuya edad media es 72 años. El valor medio de vitamina D sérica resultante del análisis de esta muestra da como resultado 17 ng/mL. Un 87% de la población estudiada presenta valores por debajo de 25 ng/mL (valor elegido por los autores como punto de corte para la insuficiencia) y un 17% obtuvo valores por debajo de los 10 ng/mL.

En el estudio OCTABAIX (81) realizado en Barcelona en 2010, se obtuvieron muestras de 312 personas mayores de 85 años cuya sangre fue analizada para determinar que la vitamina D sérica media era de 28 ng/mL. Un 52,5% de la población bajo estudio presentó niveles por debajo de 25 ng/mL (punto de corte elegido por los autores para delimitar el rango de insuficiencia) y un 14,4% lo hizo por debajo de 11 ng/mL (punto de corte elegido por los autores para delimitar el rango de deficiencia). El 38,4% de los hombres presentó niveles deficientes frente al 61,6% de las mujeres.

En el estudio NHANES (82) llevado a cabo entre los años 2001 y 2004 en la población estadounidense mayor de 12 años, el valor medio de vitamina D sérica hallado fue de 24 ng/mL. Un 77% de la población presentó valores por debajo de 30 ng/mL, un 36% lo hizo en valores por debajo de 20 ng/mL y un 6% se colocó en valores menores a 10 ng/mL.

En el estudio realizado por Castellote et al. (83) en Murcia en el año 2009, se revela que de las 118 personas que participaron y cuya edad media era 79,84 años, un 93,22% de ellas tenía valores de vitamina D sérica menores a 30 ng/mL y un 18,6% los tenía por debajo de 10 ng/mL. El nivel medio hallado entre todos ellos fue de 18,51 ng/mL.

En el estudio NonaSantFeliu (84) llevado a cabo en Cataluña en 2006, las 64 personas mayores de 90 años participantes obtuvieron un nivel medio de vitamina D sérica de 11,7 ng/mL. Un 90,6% de ellos obtuvieron niveles por debajo de 25 ng/mL (punto de corte elegido por los autores para delimitar el rango de insuficiencia) y un 56,3% de ellos se situó en niveles por debajo de 11 ng/mL (punto de corte elegido por los autores para delimitar el rango de deficiencia). El 24,4% de los hombres frente al 75,6% de las mujeres presentaron niveles deficientes.

En vista de los datos recopilados, sería oportuna una unificación de criterios con respecto a los niveles de vitamina D sérica considerados como normales, y los valores que marcan el punto de corte para definir la insuficiencia y la deficiencia, pues al revisar la bibliografía existente, se ha encontrado un amplio abanico de valores empleados como tal.

Por otro lado, parece existir una tendencia en que las mujeres presentan una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D que los hombres en la mayoría de los estudios comparados y que especifican este dato. En este caso, este no ha sido el resultado. Los datos recopilados indican unos valores muy similares entre hombres y mujeres. Esta diferencia puede deberse al menor tamaño muestral de este estudio en comparación con otros, especialmente en el caso de los varones (n=46 vs. n=114).

EFFECTIVIDAD DE LA SUPLEMENTACIÓN

De entre los estudios consultados, todos muestran una efectividad positiva unos meses después del inicio de la suplementación, como es el caso de Binkley et al. (85). En este estudio se pasó de contar con un 40% de la población con niveles menores a 30 ng/mL a un 19% 12 meses después.

Otro estudio con resultados positivos poco tiempo después del inicio de la suplementación es Glendenning et al. (86). Este estudio llevado a cabo en Australia entre 2002 y 2004, muestra como tras suplementar con 1000 UI diarias de calcifediol, los niveles de vitamina D aumentaron desde 16,99 ng/mL (13,74-21,03) hasta 31,69 ng/mL (26,92-37,3) en 3 meses.

Es interesante mencionar el caso de una investigación (87) llevada a cabo por JAMA Network en Calgary, Canadá entre 2013 y 2017, en la que ampliaron el periodo de suplementación hasta 3 años. En este caso, se realizaron controles a los 3, 18 y 36 meses desde el inicio de la suplementación. Los participantes tenían niveles por encima de 30 ng/mL. En el grupo suplementado con 1000 UI diarias, la media de vitamina D sérica aumentó desde 31,41 ng/mL hasta 75,32 ng/mL a los 3 meses, siguió aumentando hasta 80,29 ng/mL a los 18 meses, pero cayó hasta 57,85 ng/mL a los 36 meses. En el grupo suplementado con 4000 UI diarias, la media de vitamina D sérica aumentó desde 32,57 ng/mL hasta 46,19 ng/mL a los 3 meses y siguió creciendo hasta alcanzar los 52,96 ng/mL a los 36 meses.

Otro caso que mencionar es el de Biancuzzo et al. (88). Tanto en el grupo suplementado con 1000 UI diarias de vitamina D3 como en el suplementado con 1000 UI diarias de vitamina D2, se incrementaron los niveles de forma consistente hasta la 5ª semana, momento en que se estancaron.

ABANDONO DE LA SUPLEMENTACIÓN

No se han encontrado artículos científicos en los que se haya estudiado el efecto producido sobre los niveles de vitamina D al abandonar la suplementación con calcifediol.

ANTICUERPOS ANTI-SARS-COV-2 Y VITAMINA D

En su carta al editor, T. Velikova et al. (89) sugieren la posibilidad de que la vitamina D pueda emplearse como adyuvante para obtener mejores resultados en la vacunación contra el COVID-19. Proponen que en futuros estudios se tenga en cuenta el tipo de vacuna administrada (virus vivos atenuados, virus inactivados, vacunas con toxoides, mRNA, etc.), así como características como la raza, etnia o localización geográfica que puedan afectar a la respuesta individualizada a la vacunación. Hacen hincapié en estudiar a la población anciana, pues están en riesgo de padecer déficit de vitamina D.

En el estudio “Assessment of the Association of Vitamin D Level With SARS-CoV-2 Seropositivity Among Working-Age Adults” (90), llevado a cabo en Estados Unidos, participaron más de 18.000 personas. Entre agosto y noviembre de 2020 se analizaron las muestras sanguíneas obtenidas y se realizaron pruebas para detectar IgG para SARS-CoV-2. La mediana de edad fue de 47 años (RIC de 37-56). 12.170 (67,1%) eran mujeres. De todos ellos, 900 (5%) eran seropositivos. 4.498 (24,8%) tenían niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/mL y 10.876 (59,9%) tenían niveles de vitamina D menores a 30 ng/mL antes de la pandemia. Los resultados obtenidos no muestran una diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los siguientes casos:

- Vitamina D <20 ng/mL antes de la pandemia (odds ratio [OR], 1.04; 95% CI, 0.88-1.22)
- Vitamina D <20 ng/mL durante la pandemia OR, 0.93; 95% CI, 0.79-1.09)
- Vitamina D <30 ng/mL antes de la pandemia (OR, 1.09; 95% CI, 0.93-1.27)

- Vitamina D <30 ng/mL durante de la pandemia (OR, 1.05; 95% CI, 0.91-1.23)

En un estudio (91) realizado en adultos alemanes sanos, se midieron los niveles de vitamina D sérica y se comprobó la presencia o no de SARS-CoV-2 IgG 24 semanas después de la vacunación contra este virus. No se encontró relación entre los niveles de vitamina D y la creación o no de anticuerpos. Tampoco se objetivó una relación con el pico alcanzado de concentración de IgG o el descenso de esta.

LIMITACIONES

Se han encontrado ciertas limitaciones en el presente estudio como puede ser la inclusión de un solo centro de ancianos. Sería interesante ampliar el estudio e incluir otras residencias para que la muestra sea más representativa.

Por otro lado, está el hecho de que en la muestra poblacional empleada el número de mujeres es considerablemente superior al de varones. En futuros estudios sería oportuno tratar de incluir un número similar de personas de ambos sexos para poder realizar una comparación más exacta.

Es importante mencionar que, en este estudio, algunos de los pacientes no iniciaron la pauta de suplementación inmediatamente después de la primera extracción, lo que podría verse reflejado en los niveles de la segunda extracción realizada, disminuyendo así los valores globales.

CONCLUSIÓN

En el presente estudio se ha evidenciado que la hipovitaminosis D es una patología con una prevalencia importante en los ancianos. En los resultados obtenidos, apenas un 10% de los ancianos participantes en el estudio tenían niveles considerados óptimos.

En cuanto a la suplementación con calcifediol, parece que esta realmente produce un efecto positivo en los niveles de vitamina D sérica, independientemente de la pauta que fuese adjudicada. La evidencia se encuentra en que en la segunda extracción cerca del 90% de los ancianos tenían niveles de vitamina D normales.

Por el contrario, el abandono de la suplementación con vitamina D produce una caída rápida de los valores séricos. En este estudio, 6 meses después de la retirada de la suplementación, los niveles habían descendido hasta valores muy similares a aquellos previos al inicio de la ingesta de suplementos. Sería oportuno revisar las recomendaciones dadas por sociedades como la SEGG en cuanto a la duración de la pauta de suplementación, pues quizás debiera mantenerse en el tiempo a dosis menores para tratar de estabilizar los niveles de vitamina D por encima del límite de la normalidad. Asimismo, dada la carencia de evidencia científico respecto a este tema, es necesaria más investigación al respecto. En futuros estudios resultaría útil investigar si el mantenimiento de la suplementación pasados 3 meses, resulta en la continuación del aumento de los niveles de vitamina D o si, en su defecto, este crecimiento se estanca.

Por último, el estudio de la relación entre los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 y los niveles de vitamina D en sangre, necesita mayor profundización, pues es posible que la vitamina D cumpla alguna función inmunitaria aún desconocida y que unos valores séricos óptimos protejan de enfermedades como es el COVID-19, aunque en la presente investigación no se encontró ninguna relación entre ambos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Using the Adequate Intake for Nutrient Assessment of Groups - DRI Dietary Reference Intakes - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2022 Feb 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222886/>
2. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. [cited 2022 Feb 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/>
3. CYP24A1 Gene - GeneCards | CP24A Protein | CP24A Antibody [Internet]. [cited 2022 Feb 13]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP24A1>
4. CYP27A1 Gene - GeneCards | CP27A Protein | CP27A Antibody [Internet]. [cited 2022 Feb 13]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP27A1>
5. CYP27B1 Gene - GeneCards | CP27B Protein | CP27B Antibody [Internet]. [cited 2022 Feb 13]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP27B1&keywords=CYP27B>
6. CYP2R1 Gene - GeneCards | CP2R1 Protein | CP2R1 Antibody [Internet]. [cited 2022 Feb 13]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP2R1&keywords=CYP2R1>
7. Valero-Zanuy MÁ, Hawkins-Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. REEMO [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2021 Dec 16];16(4):63–70. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-metabolismo-fuentes-endogenas-exogenas-vitamina-13108019>
8. Santarosa B, Peters E, Martini LA. Funciones Plenamente Reconocidas de Nutrientes Vitamina D Grupo de Trabajo sobre Alimentos Fortificados y Suplementos. In: 2nd ed. ILSI Brasil International Life Sciences Institute Do Brasil; 2015.
9. Fernández Grande E. Vitamina D: Laboratorio y Clínica.
10. Giner J, Moreno MJ, Giner L. Clínica y consecuencias de la conducta suicida en el adulto joven. Canal Editorial S.L., editor. Pozuelo de Alarcón, Madrid; 2020.
11. Zuluaga-Espinosa NA, Alfaro-Velásquez JM, Balthazar-González V, Jiménez-Blanco KE, Campuzano-Maya G. Vitamina D: nuevos paradigmas. Medicina & Laboratorio . 2011;17(5–6).
12. Dionisio KL, Phillips K, Price PS, Grulke CM, Williams A, Biryol D, et al. Data Descriptor: The Chemical and Products Database, a resource for exposure-relevant data on chemicals in consumer products. Scientific Data. 2018 Jul 10;5.
13. Suárez-García P. Bioquímica y usos farmacológicos de la vitamina D [Internet]. 2020 Feb [cited 2022 Feb 12]. Available from: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/PAULA%20SUAREZ%20GARCIA%20.pdf>
14. Cholecalciferol | C27H44O - PubChem [Internet]. [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280795>
15. Ergocalciferol | C28H44O - PubChem [Internet]. [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280793>
16. Iupac-iub joint commission on biochemical nomenclature (jcbn): Nomenclature of vitamin d: Recommendations 1981. Pure and Applied Chemistry. 1982 Jan 1;54(8):1511–6.
17. Holick MF. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. Clin Rev Bone Miner Metab. 2009;7:2–19.

18. Thomas L. Bioquímica de la vitamina D [Internet]. News-Medical. 2021 [cited 2022 Jan 20]. Available from: [https://www.news-medical.net/health/Vitamin-D-Biochemistry-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Vitamin-D-Biochemistry-(Spanish).aspx)
19. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental & Molecular Medicine* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Jan 17];50(4):20. Available from: [/pmc/articles/PMC5938036/](https://pmc/articles/PMC5938036/)
20. Castro-Torres Y, Fleites-Pérez A, Carmona-Puerta R, Vega-Valdez M, Santiestebán-Castillo I. Déficit de la vitamina D e hipertensión arterial. Evidencias a favor. *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Dec 18];23(1):42–8. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-deficit-vitamina-d-e-hipertension-S0120563315001278>
21. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D - Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral · Publicación Oficial SEIOMM [Internet]. [cited 2022 Feb 12]. Available from: <http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/2021/07/08/recomendaciones-la-seiomm-la-prevencion-tratamiento-del-deficit-vitamina-d/>
22. Generación Elsevier. Metabolismo, funciones, toxicidad y estados deficitarios de la vitamina D [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/metabolismo-funciones-toxicidad-y-estados-deficitarios-de-la-vitamina-d>
23. Bikle D, Adams J, Christakos S. Chapter 28. Vitamin D: Production, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Requirements. undefined. 2009 Dec 23;141–9.
24. Vitamina D - Datos en español [Internet]. [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-DatosEnEspanol/#h5>
25. Varela G, Susana Del Pozo De La Calle M, Manuel J, Torres Á, Cuadrado C, Emma V, et al. Evaluación del consumo de alimentos enriquecidos/fortificados en España a través del Panel de Consumo Alimentario Autores.
26. Quesada Gómez M, Heureux N, Quesada Gómez M, Heureux N. Vitamina D libre: una determinación en aumento. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* [Internet]. 2019 Mar [cited 2022 Feb 12];11(1):30–4. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2019000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
27. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jan 19];289:8–28. Available from: <http://www.ajprenal.orgF8>
28. Dusso AS. El sistema hormonal de la vitamina D: lo que sabemos y lo que nos queda por saber. *Nefrología* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2022 Jan 23];2(5):37–43. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-el-sistema-hormonal-vitamina-d-articulo-X2013757511000405>
29. Sun Y, Lu X, Danser AHJ. Megalin: a Novel Determinant of Renin-Angiotensin System Activity in the Kidney? *Current Hypertension Reports* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Feb 11];22(4). Available from: [/pmc/articles/PMC7072043/](https://pmc/articles/PMC7072043/)
30. Vitamina D | Linus Pauling Institute | Oregon State University [Internet]. [cited 2022 Jan 23]. Available from: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-D#metabolismo-funcion>
31. Tsugawa N. Cardiovascular Diseases and Fat Soluble Vitamins: Vitamin D and Vitamin K. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2015;61:170–2.

32. Ross AC, Manson JAE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2022 Mar 1];96(1):53–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/96/1/53/2833225>
33. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* [Internet]. 2010 [cited 2022 Mar 1];21(7):1151–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20422154/>
34. Johnson LE. Intoxicación por vitamina D - Trastornos nutricionales - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-nutricionales/deficiencia-dependencia-e-intoxicaci%C3%B3n-vitam%C3%ADnica/intoxicaci%C3%B3n-por-vitamina-d?query=Exceso%20de%20vitamina%20D>
35. Serrano-Díaz N, Guío-Mahecha E, González A, Paredes LP, Cristina D, Lesmes Q, et al. CUANTIFICACIÓN DE VITAMINA D: DE LA INVESTIGACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA. *Revista Biosalud*. 2017;16(1):67–79.
36. Reyes Domínguez AI, Sosa Cabrera N, Saavedra Santana P, de Tejada Romero MJG, Jódar Gimeno E, Sosa Henríquez M. Assessment of the predictive capacity of the garvan calculator of 10 year risk of fracture in a Spanish population. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Jan 21];9(2):55–61. Available from: <http://revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/2018/02/25/la-vitamina-d-fisiologia-su-utilizacion-en-el-tratamiento-de-la-osteoporosis/>
37. VDSCP Reference Method Laboratory | CDC [Internet]. [cited 2022 Feb 12]. Available from: https://www.cdc.gov/labstandards/vdscp_laboratory.html
38. Mitchell F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2020 Jul 1;8(7):570.
39. Casado E, Quesada J, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 24];13(2):84–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000200007>
40. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clinical Endocrinology* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2022 Jan 18];62(3):265–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2265.2005.02226.x>
41. El calcio y la vitamina D: Importantes a toda edad | NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center [Internet]. [cited 2021 Dec 19]. Available from: <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/espanol/salud-hueso>
42. Vitamina D - Datos en español [Internet]. [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-DatosEnEspanol/#h2>
43. Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR, Quesada-Gómez JM. Vitamin D 3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Feb 24];164:205–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26829558/>
44. Wiersinga JW, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Suplementación de vitamina D para la prevención y el tratamiento de la COVID-19: Posicionamiento de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología. *JAMA*

- [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 24];324(8). Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.04.21249219v1.full.pdf+html>
45. Silva Santos HLB, de Souza E Silva S, de Paula E, Pereira-Ferrari L, Mikami L, Riedi CA, et al. VITAMIN D RECEPTOR GENE MUTATIONS AND VITAMIN D SERUM LEVELS IN ASTHMATIC CHILDREN. *Revista Paulista de Pediatria* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Jan 17];36(3):269. Available from: </pmc/articles/PMC6202901/>
 46. Pike JW, Meyer MB. FUNDAMENTALS OF VITAMIN D HORMONE-REGULATED GENE EXPRESSION. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 17];144PA(PART A):5. Available from: </pmc/articles/PMC4144817/>
 47. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Biomolecules Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis. *Biomolecules* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 11];9:649. Available from: www.mdpi.com/journal/biomolecules
 48. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, van den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jan 12];97(1149):442–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32855214/>
 49. Quesada-Gomez JM, Entrenas-Castillo M, Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised Ms SBMB 2020_166. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jan 12];202:105719. Available from: </pmc/articles/PMC7289092/>
 50. Wu WX, He DR. Low Vitamin D Levels Are Associated With the Development of Deep Venous Thromboembolic Events in Patients With Ischemic Stroke. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Jan 12];24(9 Suppl):69S. Available from: </pmc/articles/PMC6714856/>
 51. Krishnan A v., Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The Role of Vitamin D in Cancer Prevention and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 Jan 21];39(2):401. Available from: </pmc/articles/PMC5788175/>
 52. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Jan 10];13(1):21–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21845364/>
 53. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J* [Internet]. 2005 Jul [cited 2022 Jan 10];19(9):1067–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15985530/>
 54. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2022 Jan 10];173(5):2909–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15322146/>
 55. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* [Internet]. 2006 Mar 24 [cited 2022 Jan 10];311(5768):1770–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16497887/>
 56. Ramanathan B, Davis EG, Ross CR, Blecha F. Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. *Microbes Infect*

- [Internet]. 2002 [cited 2022 Jan 10];4(3):361–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11909747/>
57. Wang G, Li Y, Yang G, Yang T, He L, Wang Y. Cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene promoter methylation induces chondrocyte apoptosis. *Human Genomics* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Feb 13];15(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8063489/](https://pmc/articles/PMC8063489/)
 58. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and Immune Function. *Nutrients* [Internet]. 2013 Jul 5 [cited 2022 Jan 10];5(7):2502. Available from: [/pmc/articles/PMC3738984/](https://pmc/articles/PMC3738984/)
 59. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology*. 2010 Aug 1;10(4):482–96.
 60. Jeng L, Yamshchikov A v., Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* [Internet]. 2009 Apr 23 [cited 2022 Jan 21];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19389235/>
 61. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology*. 2010 Aug 1;10(4):482–96.
 62. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* [Internet]. 1983 [cited 2022 Jan 11];221(4616):1181–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6310748/>
 63. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* [Internet]. 1984 [cited 2022 Jan 11];74(2):657–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6611355/>
 64. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clinical Endocrinology*. 2012 Mar;76(3):315–25.
 65. Baeke F, Korf H, Overbergh L, Verstuyf A, Thorrez L, van Lommel L, et al. The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4+CD25highCD127low regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation. *J Immunol* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2022 Jan 11];186(1):132–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21131424/>
 66. van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: A vital player? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Aug 1;25(4):617–32.
 67. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HFJ, O’Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2022 Jan 11];167(9):4974–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11673504/>
 68. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients* [Internet]. 2015 Apr 22 [cited 2022 Jan 19];7(4):3011–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25912039/>
 69. Gouda MM, Shaikh SB, Bhandary YP. Inflammatory and Fibrinolytic System in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lung*. 2018 Oct 1;196(5):609–16.
 70. Quesada-Gomez JM, Entrenas-Castillo M, Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised Ms SBMB 2020_166. *J*

- Steroid Biochem Mol Biol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jan 12];202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535032/>
71. Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, García-Unzueta M, Hernández-Hernández MA, López-Hoyos M, et al. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2021 Mar 8 [cited 2021 Dec 9];106(3):e1343–53. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/106/3/e1343/5934827>
 72. Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, Garrafa E, Martini G, Tincani A, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Dec 7];46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32868115/>
 73. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 12];356. Available from: </pmc/articles/PMC5310969/>
 74. San Segundo D, Comins-Boo A, Lamadrid-Perojo P, Irure-Ventura J, Castillo-Otí JM, Wallman R, et al. COVID-19 mRNA Based Vaccine Immune-Response Assessment in Nursing Home Residents for Public Health Decision. *Vaccines* 2021, Vol 9, Page 1429 [Internet]. 2021 Dec 2 [cited 2022 Mar 21];9(12):1429. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/12/1429/html>
 75. San Segundo D, Comins-Boo A, Irure-Ventura J, Renuncio-García M, Roa-Bautista A, González-López E, et al. Immune assessment of BNT162b2 m-RNA-spike based vaccine response in adults. *Biomedicines*. 2021 Aug 1;9(8).
 76. Bernal-Pérez M, Cortés-Flores G, Giner-Soria A, Orden-Gonzalo I, Horno-Pérez M, Benedicto-Lorenzo I. ¿Ha mejorado la dotación de vitamina D3 en España? Actuales niveles en una muestra de la población. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2022 Feb 28];45(1):15–8. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-ha-mejorado-dotacion-vitamina-d3-S0211139X09002753>
 77. van der Wielen RPJ, de Groot LCPGM, van Staveren WA, Löwik MRH, van den Berg H, Haller J, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* [Internet]. 1995 Jul 22 [cited 2022 Feb 28];346(8969):207–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7616799/>
 78. Mateo-Pascual C, Julián-Viñals R, Alarcón-Alarcón T, Castell-Alcalá MV, Iturzaeta-Sánchez JM, Otero-Piume A. Déficit de vitamina D en una cohorte de mayores de 65 años: prevalencia y asociación con factores sociodemográficos y de salud. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2022 Feb 28];49(5):210–6. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-deficit-vitamina-d-una-cohorte-S0211139X13002333>
 79. OPTIFORD Vitamin D fortification [Internet]. [cited 2022 Feb 28]. Available from: <http://www.optiford.org/>
 80. Vaqueiro M, Baré ML, Anton E, Andreu E, Gimeno C, Moya A, et al. Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años. *Medicina Clínica* [Internet]. 2006 Nov 4 [cited 2022 Mar 2];127(17):648–50. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-valoracion-del-umbral-optimo-vitamina-13094820>

81. Formiga F, Ferrer A, Riera-Mestre A, Chivite D, Nolla JM, Pujol R. HIGH PERCENTAGE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN NONAGENARIANS. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2022 Mar 1];56(11):2147–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1532-5415.2008.01971.x>
82. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* [Internet]. 2009 Mar 23 [cited 2022 Mar 2];169(6):626–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19307527/>
83. Castellote Varona FJ, Buttazzo M, López Azorín F, Ruiz Espejo F. Niveles de vitamina D en el anciano. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2022 Mar 2];45(5):301–2. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-niveles-vitamina-d-el-anciano-S0211139X10001307>
84. Formiga F, Ferrer A, Almeda J, San Jose A, Gil A, Pujol R. Utility of geriatric assessment tools to identify 85-years old subjects with vitamin D deficiency. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2011 [cited 2022 Feb 28];15(2):110–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21365163/>
85. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of Ergocalciferol or Cholecalciferol Dosing, 1,600 IU Daily or 50,000 IU Monthly in Older Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 May 10];96(4):981. Available from: </pmc/articles/PMC3417158/>
86. Glendenning P, Chew GT, Seymour HM, Gillett MJ, Goldswain PR, Inderjeeth CA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitamin D-insufficient hip fracture patients after supplementation with ergocalciferol and cholecalciferol. *Bone*. 2009 Nov 1;45(5):870–5.
87. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA, Hanley DA, Boyd SK. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2019 Aug 27 [cited 2022 May 10];322(8):736. Available from: </pmc/articles/PMC6714464/>
88. Biancuzzo RM, Young A, Bibuld D, Cai MH, Winter MR, Klein EK, et al. Fortification of orange juice with vitamin D2 or vitamin D3 is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2022 May 10];91(6):1621. Available from: </pmc/articles/PMC2869510/>
89. Velikova T, Fabbri A, Infante M. The role of vitamin D as a potential adjuvant for COVID-19 vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 11];25(17):5323–7. Available from: <https://orcid.org/0000-0002-0593-1272>.
90. Li Y, Tong CH, Bare LA, Devlin JJ. Assessment of the Association of Vitamin D Level With SARS-CoV-2 Seropositivity Among Working-Age Adults. *JAMA Network Open* [Internet]. 2021 May 3 [cited 2022 May 10];4(5):e2111634–e2111634. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2779952>
91. Chillon TS, Demircan K, Heller RA, Hirschbil-Bremer IM, Diegmann J, Bachmann M, et al. Relationship between Vitamin D Status and Antibody Response to COVID-19 mRNA Vaccination in Healthy Adults. *Biomedicines* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 May 11];9(11). Available from: </pmc/articles/PMC8615783/>

92. Rodríguez-Sangrador M, Beltrán-de Miguel B, Quintanilla-Murillas L, Cuadrado-Vives C, Moreiras-Tuny O. Contribución de la dieta y la exposición solar al estatus nutricional de vitamina D en españolas de edad avanzada: Estudio de los Cinco Países (Proyecto OPTIFORD). *Nutr Hosp* [Internet]. 2008 Dec [cited 2022 Feb 28];23(6). Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112008000800008

ANEXOS

Grupo de alimentos	Cantidad de vitamina D en µg/100g de porción comestible
Lácteos	
Leche entera	0,1
Leche semidesnatada	0,02
Helados	0,1
Nata	0,28
Queso fresco	0
Queso curado	0,9
Yogur	0,04
Yogur desnatado	0,01
Carne	
Cerdo, cordero y ternera	Trazas
Conejo y pollo	Trazas
Embutido	Trazas
Pescado	
Atún	25
Boquerones	7
Salmón	8
Sardina	7,9
Bacalao, besugo, lenguado, merluza, pescadilla, trucha	Trazas
Conservas de pescado	20
Huevos	1,75
Cereales	0
Cereales del desayuno	0
Pasta italiana	0
Legumbres	0
Arroz	0
Repostería	2-2,28
Fruta	0
Verdura	0
Aceites	
Aceites vegetales	0
Mantequilla	0
Margarina	7,94
Mayonesa	0,33

Anexo 1. Contenido de colecalciferol por grupos de alimentos. Los valores señalados son orientativos, ya que el contenido de vitamina D en cada alimento puede variar según la estación del año y las condiciones climatológicas (7).

Sistema	Órganos y tejidos
Sistema endocrino	Paratiroides Células C tiroideas Células β pancreáticas Glándulas suprarrenales Hipófisis
Sistema cardiovascular	Células del músculo liso arterial Cardiomiocitos Células endoteliales
Sistema musculoesquelético	Osteoblastos Condrocitos Músculo estriado esquelético
Sistema gastrointestinal y hepático	Esófago Estómago Intestino Hepatocitos
Sistema renal	Células tubulares Aparato yuxtamedular Podocitos
Sistema reproductor	Ovarios Placenta Útero Testículos Epidídimo
Sistema inmune	Médula ósea Timo Linfocitos T y B
Sistema respiratorio	Células alveolares pulmonares
Piel	Queratinocitos Folículos pilosos
Sistema nervioso central	Neuronas
Otros	Retina Tejido adiposo Mama Células tumorales Parótidas Fibroblastos

Anexo 2. Expresión de VDR en los diferentes órganos y tejidos del cuerpo humano (11).

Estudio	Fecha de realización	Lugar de realización	Método de análisis de la vitamina D	Vivienda / Ingreso hospitalario	Participantes	Edad (años)	Valor medio vitamina D (ng/mL)	Prevalencia de hipovitaminosis D	Prevalencia de deficiencia de vitamina D por sexo
Presente estudio	2021-2022	Cantabria, España	Inmunoanálisis específico quimioluminiscente automatizado	Residencia de ancianos	160	55 - 106 87,02 (media)	15,83 ng/mL	<30 ng/mL = 90% < 10 ng/mL = 45,63%	41,30% hombres 41,22% mujeres
SENECA (77)	1988-1989 (invierno)	19 ciudades de Noruega, Dinamarca, Bélgica, Francia, Suiza, Hungría, España (Betanzos), Italia, Portugal y Grecia	Análisis de enlace a proteína competitivo	No especificado	2586 (56 España)	70 – 75	10,1 (España)	<12 ng/mL = 75%	General: 36% hombres 47% mujeres España: 52% hombres 86% mujeres
Bernal et al. (76)	2009	Zaragoza, España	25(OH) D3- radioinmunoensayo-CT	No especificado	1375 (80,3% mujeres) (19,7% hombres)	61,7 (media)	52,2	≤11 ng/mL = 4,36%	19,7% hombres 80,3% mujeres
Cohorte Peñagrande (78)	2011 (verano e invierno)	Madrid, España	Ensayo inmunoquimioluminiscente	Viven solos 32,5%	468	> 64	20,3 (25,6 verano) (18,8 invierno)	<30 ng/mL = 86,3% <16 ng/mL = 35,3%	No aplicable (solo mujeres)
OPTIFORD (79,92)	2001 (verano e invierno)	Dinamarca, España, Finlandia, Irlanda y Polonia.	Cromatografía líquida de alta eficacia	Vida independiente	264 mujeres (53 España)	70 – 74 (España)	16,128 (verano) 12,032 (invierno)	<20 ng/mL = 80% <10 ng/mL = 28%	No especificado
Vaqueiro et al. (80)	2003	Cataluña, España	-	-	239	72 (media)	17	<25 ng/mL = 87% <10 ng/mL = 17%	-
OCTABAIX (84)	2010	Barcelona, España	RIA	Viven solos 30,12%	312 (60,6% mujeres) (39,4% hombres)	>85	28	<25 ng/mL = 52,5% <11 ng/mL = 14,4%	38,4% hombres 61,6% mujeres
NHANES (82)	2001 - 2004	Estados Unidos	RIA	No especificado	13369	>12	24	<30 ng/mL = 77% <20 ng/mL = 36% <10 ng/mL = 6%	No especificado
Castellote et al. (83)	2009	Murcia, España	Quimioluminiscencia (Liaison-Diasorin®)	No especificado	118 (70,34% mujeres) (29,66% hombres)	79,84 (media)	18,51	<30 ng/mL = 93,22% <10 ng/mL = 18,6%	25,71% hombres 15,66% mujeres
NonaSantfeliu (81)	2006	Sant Feliu de Llobregat, España	RIA	Institucionalizados 44,4%	64 (78,1% mujeres) (21,9% hombres)	>90	11,7	<25 ng/mL = 90,6% <11 ng/mL = 56,3%	24,4% hombres 75,6% mujeres

Anexo 3. Tabla comparativa de varios estudios realizados en España, en su mayoría, (aunque también en Estados Unidos y en otros países de Europa) que revelan la prevalencia de hipovitaminosis D de la población a estudio (en gran parte anciana).