

## Niveles de 25(OH)D durante la pandemia de COVID-19: impacto del confinamiento y la radiación ultravioleta

Luis A. Ramírez-Stieben,<sup>1</sup> Fernando Nollas,<sup>2</sup> Suita Gloria,<sup>3</sup> Marina V. Belardinelli,<sup>3</sup> Estefanía Pustilnik,<sup>1</sup> Diamela Bolzán<sup>1</sup> y Rodolfo N. Feldman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Tiroides y Paratiroides, Grupo Gamma, Rosario, Argentina; <sup>2</sup>Dirección Central del Monitoreo del Clima, Servicio Meteorológico Nacional, Veracruz, México; <sup>3</sup>Gammalab, Instituto Gamma, Rosario, Argentina

### Resumen

**Antecedentes:** Las políticas de confinamiento domiciliario durante la pandemia de COVID-19 limitaron la exposición solar y pudieron influir en los niveles de vitamina D. **Objetivo:** Evaluar los cambios en 25(OH)D durante la pandemia de COVID-19 y el impacto del aislamiento social, preventivo y obligatorio (ASPO) en la dosis recomendada de radiación UV modificada por las nubes para la síntesis de vitamina D (UVDVC). **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de 15 908 pacientes en quienes se determinó el nivel de 25(OH)D entre enero de 2019 y diciembre de 2021 en un laboratorio centralizado en Rosario, Argentina. **Resultados:** Se constataron niveles más bajos de 25(OH)D en menores de 40 años durante 2020, así como una variación durante el período pandémico, con menores valores en la primera ola. Se registraron menores niveles de 25(OH)D en el período posterior al ASPO en comparación con el período de ASPO ( $p < 0.00001$ ), además de mayor frecuencia de hipovitaminosis D (48.6 % versus 36.1 %). No se observaron estas diferencias en la comparación de los mismos períodos de 2019. La UVDVC no varió entre 2019 y 2020. **Conclusiones:** Las restricciones por la pandemia de COVID-19 llevaron a mayor frecuencia de hipovitaminosis D y menor frecuencia de valores óptimos.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19. Cuarentena. Deficiencia de vitamina D.

### 25(OH)D levels during the COVID-19 pandemic: impact of lockdown and ultraviolet radiation

#### Abstract

**Background:** Home confinement policies during the COVID-19 pandemic limited sun exposure and may have influenced on vitamin D levels. **Objective:** To assess changes in 25(OH)D during the COVID-19 pandemic and the impact of Mandatory Preventive Social Isolation (MPSI) on UV radiation recommended dose modified by clouds for the synthesis of vitamin D (UVDVC). **Material and methods:** A retrospective study was carried out on 15,908 patients in whom the level of 25(OH)D was determined between January 2019 and December 2021 in a centralized laboratory in Rosario, Argentina. **Results:** Lower levels of 25(OH)D were documented in people younger than 40 years during 2020, as well as a variation during the pandemic period, with lower values in the first wave. Lower levels of 25(OH)D were recorded in the post-MPSI period in comparison with the MPSI period ( $p < 0.00001$ ), in addition to a higher frequency of hypovitaminosis D (48.6% vs. 36.1%). These differences were not observed in the comparison of the same periods of 2019. UVDVC did not vary between 2019 and 2020. **Conclusions:** The restrictions due to the COVID-19 pandemic led to a higher frequency of hypovitaminosis D and lower frequency of optimal values.

**KEYWORDS:** COVID-19. Quarantine. Vitamin D deficiency.

#### \*Correspondencia:

Luis A. Ramírez-Stieben  
E-mail: lramirez@grupogamma.com

Fecha de recepción: 16-01-2023

Fecha de aceptación: 24-02-2023

DOI: 10.24875/GMM.M23000747

Gac Med Mex. 2023;159:190-198

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2023 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Antecedentes

La vitamina D<sub>3</sub> (colecalférol), forma natural de la vitamina D, se produce en la piel a partir de 7-dehidrocolesterol. Tras la irradiación solar (entre 290 y 315 nm de radiación solar ultravioleta B [UVB]), 7-dehidrocolesterol produce previtamina D<sub>3</sub>, la cual sufre una reorganización sensible a la temperatura de tres dobles enlaces para formar vitamina D<sub>3</sub>. En el hígado, la vitamina D<sub>3</sub> se hidroxila en carbono 25 para producir 25(OH)D<sub>3</sub> (25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>), principal forma circulante de vitamina D.

En el túbulo renal proximal, 25(OH)D<sub>3</sub> se hidroxila en la posición 1 del anillo de carbono, lo que resulta en la formación de 1,25(OH)D<sub>3</sub>, la forma funcional y hormonalmente activa de la vitamina D, responsable de la mayoría de las acciones biológicas de la vitamina D;<sup>1</sup> 25(OH)D se considera el mejor indicador del estado de la vitamina D,<sup>2</sup> aunque los rangos de referencia definitivos todavía están en debate. El Instituto de Medicina de Estados Unidos ha fijado el umbral de suficiencia en 20 ng/dL y la Sociedad Endocrina, en 30 ng/dL.<sup>3,4</sup>

Aunque la vitamina D se puede obtener de la dieta y los suplementos, su síntesis en la piel es la fuente más importante y depende de la intensidad de la radiación ultravioleta (UV), la cual a su vez está supeeditada a la estación y la latitud.<sup>5-7</sup> La ponderación biológica de los espectros solares de radiación UV con el espectro de acción anterior a la vitamina D se ha utilizado para predecir la capacidad de sintetizar vitamina D con variaciones por la latitud, estación y hora del día. También se ha utilizado para evaluar el efecto de las nubes en la producción de vitamina D. Por esto último, se aplica un factor de modificación de las nubes a los resultados de la radiación UV para calcular el espectro de acción para la biosíntesis de vitamina D.<sup>8,9</sup> Finalmente, la temperatura ambiente también sería un factor contribuyente al mantenimiento de niveles adecuados de vitamina D.<sup>10</sup>

En 2019, en la ciudad de Wuhan, China, surgió un nuevo coronavirus designado como SARS-CoV-2, el cual provocó un brote inusual de neumonía viral. Al ser altamente transmisible, esta nueva enfermedad por coronavirus, también conocida como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se ha propagado rápidamente por todo el mundo.<sup>11,12</sup> Desde entonces, la pandemia ha tenido un impacto significativo en numerosos sistemas de atención médica de todo el mundo, lo que ha resultado en morbilidad y

mortalidad significativas que se constituyeron en la más importante crisis de salud mundial desde la pandemia de influenza de 1918. El confinamiento domiciliario se introdujo en diferentes partes del mundo para frenar la propagación de COVID-19. Sin embargo, esta estrategia, al reducir la exposición a la radiación UV, pudo influir negativamente en los niveles de vitamina D, como se demostró en algunas poblaciones.<sup>13</sup> En otras investigaciones no se identificó dicha asociación.<sup>14</sup> En Argentina no se han realizado análisis al respecto. Por otro lado, se ha informado que los niveles bajos de vitamina D están asociados a una mayor susceptibilidad a COVID-19.<sup>15-19</sup>

## Objetivo

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar las diferencias en las concentraciones de 25(OH)D a lo largo del período de la pandemia de COVID-19 y el impacto del aislamiento social preventivo obligatorio (ASPO) establecido por las autoridades sanitarias de Argentina, así como comparar dosis recomendada de radiación UV modificada por las nubes para la síntesis de vitamina D (UVDVC) y la temperatura ambiente promedio con el mismo período de 2019.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo y analítico de 15 908 pacientes mayores de 18 años, en quienes se determinó el nivel de 25(OH)D entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2021, en un laboratorio centralizado de la ciudad de Rosario, Argentina.

El nivel de 25(OH)D total (vitaminas D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> en ng/mL) se determinó por electroquimioluminiscencia (Centauro® Siemens) en un laboratorio centralizado. Los niveles de 25(OH)D se analizaron como variable continua y como variable categórica: los pacientes fueron clasificados con nivel óptimo de 25(OH)D (> 30 ng/mL), con insuficiencia (20-30 ng/mL), con deficiencia (10-20 ng/mL) o con deficiencia severa (10 ng/mL).<sup>4</sup>

Se establecieron y analizaron seis períodos:

- \_ Para los años 2020 y 2021, período de ASPO (20/03/2020 al 06/06/2020), período pos-ASPO (07/06/2020 al 31/08/2020), primera ola (01/09/2020 al 30/11/20) y segunda ola (01/04/21 al 30/08/21).
- \_ Para el año 2019, período comparador con el período de ASPO (20/03/2019 al 06/06/2019) y

período comparador con el periodo pos-ASPO (07/06/2019 al 31/08/2019).

Para evaluar el efecto del confinamiento se analizó el periodo pos-ASPO y el nivel de 25(OH)D semana a semana. Lo mismo se realizó en 2019.

Se registró sexo, edad y fecha de medición. Se excluyó a las personas menores de 18 años y las cuantificaciones realizadas durante periodos no definidos en el estudio.

Las series temporales de datos de dosis de radiación UV se obtuvieron del Tropospheric Emission Monitoring Internet Service (TEMIS), anteriormente parte del Programa de Usuario de Datos de la Agencia Espacial Europea. Los datos están disponibles en el enlace <http://www.temis.nl/uvradiation/> y tienen cobertura geográfica global.<sup>20</sup> La información relacionada con la radiación UV se pueden obtener de TEMIS mediante la estimación parametrizada por Allaart *et al.*,<sup>21</sup> la cual se basa en el uso de la columna de ozono total y el ángulo cenital para el mediodía solar. Este valor se pondera luego por el espectro de acción específico (o respuesta) por analizar. La distribución global de ozono asimilado utilizada por TEMIS se basó primero en el instrumento SCIAMACHY a bordo del satélite ENVISAT y luego se utilizaron datos GOME-2<sup>22</sup> de UVDVC para nuestro análisis. Para obtener este valor, el algoritmo hace uso de campos globales de asimilación de ozono, albedo superficial, estimación de aerosoles y considera la variación de la distancia Sol-Tierra, así como las coordenadas del sitio en cuestión. Los datos de UVDVC utilizados en este trabajo se obtuvieron para las coordenadas correspondientes a la ciudad de Rosario (latitud,  $-32,9587^\circ$ ; longitud,  $-60,6930^\circ$ ; altura sobre el nivel del mar, 25 m). Asimismo, para dicha localidad se obtuvo la temperatura promedio total y la temperatura promedio diurna medida por el Servicio Meteorológico Nacional.

El análisis estadístico se realizó con el software R, versión 4.1.0. Se realizaron pruebas paramétricas (prueba t de Student para la comparación de dos grupos, análisis de varianza a un criterio de clasificación [ANOVA], posprueba de Bonferroni para datos independientes para la comparación de más de dos grupos) y los resultados se expresaron como media  $\pm$  DE. Para analizar el efecto de una variable continua que pudiera influir en la variable dependiente de respuesta, se realizó un análisis de covarianza. Para el análisis de correlación se calculó el coeficiente de correlación lineal de Pearson o de Spearman, según la normalidad de las variables. Las variables categóricas se

expresaron como número (porcentaje) y las tablas de contingencia se analizaron con la prueba de chi cuadrada o de Fisher, según las frecuencias esperadas. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

El estudio se realizó de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la institución donde se llevó a cabo. Debido a la naturaleza retrospectiva de la investigación, el uso exclusivo de datos secundarios derivados de la atención de rutina y la ausencia de riesgo para los participantes, se eliminó el requisito de consentimiento. Asimismo, en la base de datos final se eliminó la información acerca de la identidad de los pacientes.

## Resultados

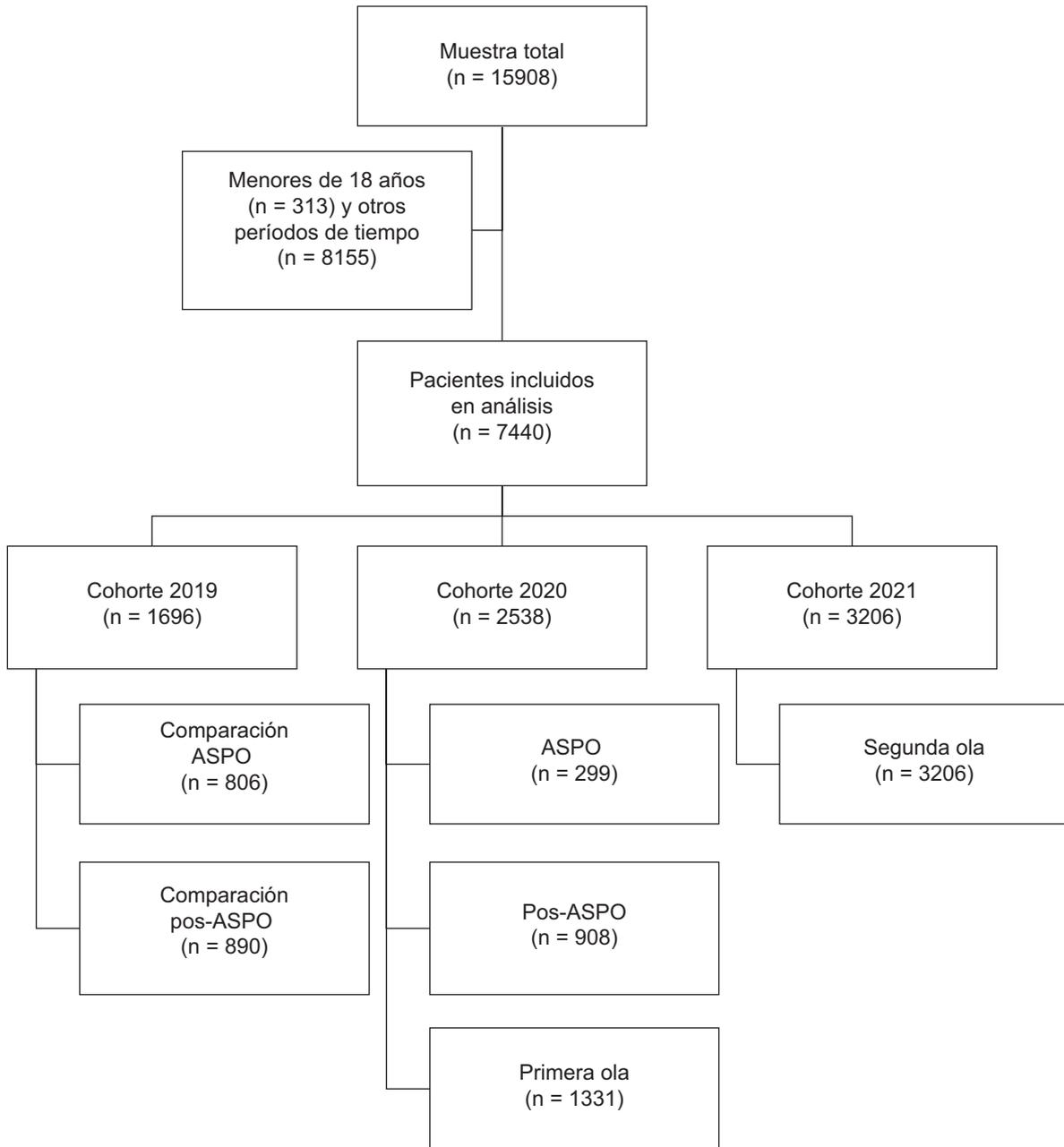
### Niveles de 25(OH)D según cohortes

Del total de pacientes en quienes se determinó 25(OH)D ( $n = 15\ 908$ ), se analizaron 7440 durante los diferentes periodos de estudio. En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo para la incorporación de los sujetos al estudio. La mediana de edad fue de 54 años (rango de 40 a 65 años), mayor en la cohorte de 2019 (59 años [45-69]; 2020, 54 años [41-66]; 2021, 50 años [38-63];  $p < 0.001$ ). Del total de pacientes, 78.90 % fue del sexo femenino. Se encontró mayor frecuencia de hombres en la cohorte de 2021 (2019, 14.3 %; 2020, 18.4 %; 2021, 26.8 %;  $p < 0.001$ ).

En el análisis global, los niveles de 25(OH)D fueron de  $32.69 \pm 12.96$  ng/dL, más bajos durante el año 2020 respecto a los años 2019 y 2021, incluso tras realizar un análisis de covarianza ajustado por edad.

La frecuencia de pacientes con deficiencia de 25(OH)D fue mayor en 2020 y menor la proporción de pacientes con valores óptimos (Tabla 1). Se encontró una correlación positiva entre la edad y los niveles de 25(OH)D ( $\rho = 0.037$ ,  $p < 0.0001$ ): estos fueron menores en menores de 40 años con comparación con los individuos de 40 a 65 años y los mayores de 65 años ( $< 40$  años,  $31.98 \pm 12.82$  ng/dL; de 40 a 65 años,  $33.73 \pm 13.07$  ng/dL; mayores de 65 años,  $33.73 \pm 13.77$  ng/dL,  $p < 0.001$ ).

Los niveles de 25(OH)D variaron según los diferentes periodos de la pandemia y fueron menores en la primera ola. Dado que la edad varió según la cohorte analizada, se realizó análisis de covarianza, en el que mantuvieron las diferencias (Tabla 2). La frecuencia de deficiencia y deficiencia severa fue mayor en la primera ola (Tabla 3).

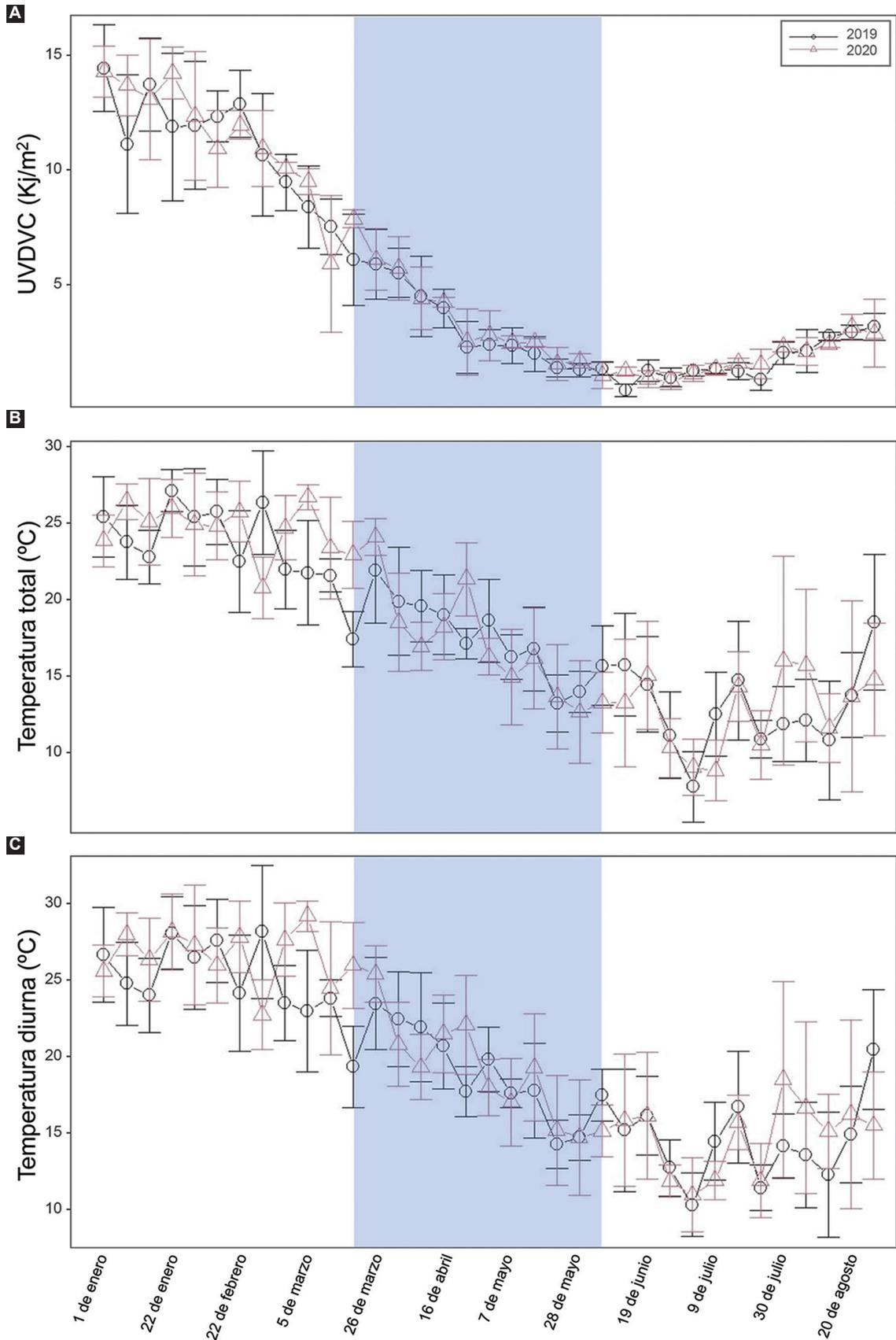


**Figura 1.** Algoritmo de incorporación de pacientes al estudio y cohortes conformadas. ASPO: aislamiento social preventivo obligatorio.

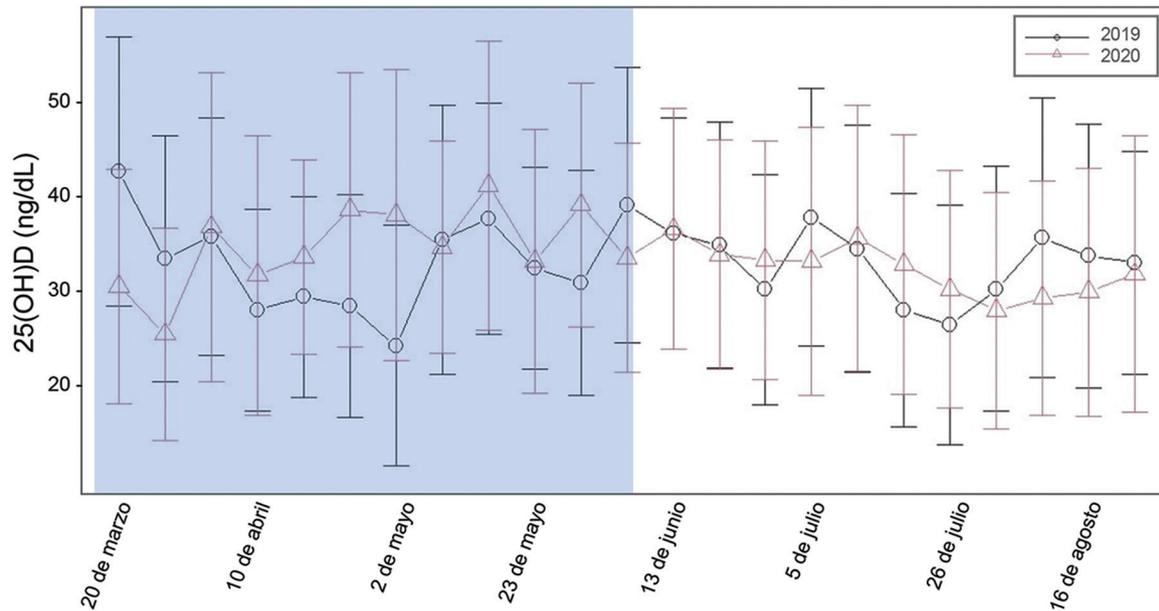
### Efecto del confinamiento

Para verificar si la estrategia de confinamiento implementada por el gobierno argentino entre el 20 de marzo y el 4 de junio de 2020 tuvo algún efecto sobre los niveles de 25(OH)D, primero comparamos los años 2019 y 2020 en términos de UVDVC en la zona de Rosario entre el 1 de enero y el 31 de agosto. También analizamos la temperatura diaria y la temperatura diurna. La Figura 2A muestra que la radiación UV apta para la biosíntesis de vitamina D que llegó a

la zona en los primeros ocho meses de 2020 no difirió significativamente de la de 2019 ( $5.41 \pm 4.46 \text{ kJ/m}^2 \text{ } ^\circ\text{C}$  en 2019 *versus*  $5.60 \pm 4.49 \text{ kJ/m}^2$  en 2020,  $p = 0.60$ ). Lo mismo sucedió con la temperatura total ( $17.08 \pm 5.98 \text{ } ^\circ\text{C}$  en 2019 *versus*  $17.29 \pm 6.53 \text{ } ^\circ\text{C}$  en 2020,  $p = 0.71$ ), como puede apreciarse en la Figura 2B, y la temperatura diurna ( $19.21 \pm 5.78 \text{ } ^\circ\text{C}$  en 2019 *versus*  $19.92 \pm 6.28 \text{ } ^\circ\text{C}$  en 2020,  $p = 0.71$ ). UVDVC fue significativamente menor en el período pos-ASPO en comparación con el período de ASPO ( $31.91 \pm 4.69$  *versus*  $35.19 \pm 8.29$ ,  $p = 0.03$ ). No existió



**Figura 2.** A: variabilidad semanal de UVDVC (dosis recomendada de radiación UV modificada por las nubes para la síntesis de vitamina D) entre el 1 de enero y el 31 de agosto de 2019 (línea negra) y 2020 (línea magenta). B: variabilidad de la temperatura media diaria semanal; el área azul representa el período de aislamiento social preventivo obligatorio (ASPO), del 20 de marzo al 6 de junio de 2020.



**Figura 3.** Variabilidad de los niveles semanales de 25(OH)D del 20 de marzo al 31 de agosto. Comparación entre 2019 y 2020. El área azul representa el período de aislamiento social preventivo obligatorio (ASPO), del 20 de marzo al 6 de junio de 2020.

**Tabla 1.** Estado de 25(OH)D por año analizado

25(OH) D	2019 (n = 1696)		2020 (n = 2538)		2021 (n = 3206)	
	n	%	n	%	n	%
Deficiencia severa	35	2.1	56	2.2	49	1.5
Deficiencia	253	14.9	456	18	427	13.3
Insuficiencia	486	28.7	823	32.4	948	29.6
Suficiencia	922	54.4	1203	47.4	1782	55.6

Chi-cuadrada,  $p < 0.0001$ .

Posprueba de Bonferroni:  $p = 0.0004$  al comparar 2020 versus 2019;  $p < 0.0001$  al comparar 2020 versus 2021.

diferencia de UVDVC entre el período pos-ASPO y el mismo período en 2019 ( $31.91 \pm 4.69$  kJ/m<sup>2</sup> versus  $32.90 \pm 5.11$  kJ/m<sup>2</sup>,  $p = ns$ ).

Los niveles de 25(OH)D fueron más altos durante el periodo de ASPO en comparación con el mismo período de 2019 ( $36.58 \pm 13.28$  versus  $33.98 \pm 13.52$ ,  $p = 0.018$ ). No se identificaron diferencias en los niveles de 25(OH)D entre el periodo pos-ASPO y el mismo periodo de 2019 ( $32.57 \pm 12.85$  versus  $33.8 \pm 12.97$ ,  $p = ns$ ). Se encontraron niveles más bajos de 25(OH)D en el período pos-ASPO en comparación con el periodo de ASPO ( $p < 0.00001$ ), pero no entre los mismos períodos de 2019. La frecuencia de hipovitaminosis D también fue mayor en el período pos-ASPO

en comparación con el periodo de ASPO (48.6 % versus 36.1 %,  $p = 0.01$ ), sin diferencias en la comparación entre períodos similares de 2019. La Figura 3 muestra la comparación de los niveles de 25(OH)D promediados semanalmente entre el 20 de marzo y el 31 de agosto de 2019 y 2020. En la Figura 3 también se aprecia que durante el período entre la segunda quincena de julio y la primera quincena de agosto de 2020, los niveles de 25(OH)D fueron más bajos respecto al período de ASPO. Ese tiempo corresponde a las semanas 6 a 9 después de la finalización del ASPO.

Se encontró una correlación positiva entre los niveles de 25(OH)D y UVDVC en 2019 ( $r = 0.116$ ,  $p < 0.0001$ ). No se demostró esta correlación en 2020 ( $r = -0.0218$ ,  $p = 0.433$ ).

## Discusión

Nuestro estudio tuvo como objetivo evaluar la posible asociación entre el ASPO y los niveles plasmáticos de 25(OH)D en una población adulta de la ciudad de Rosario y relacionarlos con la UVDVC. Demostramos que las medias de los niveles de 25(OH)D fueron menores durante 2020, principalmente durante la primera ola de COVID-19, ocurrida entre septiembre y noviembre. Además, encontramos una disminución de los niveles de 25(OH)D en el período pos-ASPO

**Tabla 2. Niveles de 25(OH)D (ng/dL) durante las fases de la pandemia de COVID-19**

ASPO (n = 299)	Primera ola (n = 1331)	Segunda ola (n = 3206)	Valor de p	
			No ajustado	Ajustado por edad
36.57 ± 13.27	29.38 ± 12.01	33.54 ± 13.05	< 0.001*	< 0.001**

\*ANOVA (posprueba de Bonferroni). p < 0.001 al comparar el periodo de ASPO versus primera ola; p = 0.0002 al comparar periodo de ASPO versus segunda ola; p < 0.0001 al comparar primera ola versus segunda ola.  
 \*\*Análisis de covarianza.

**Tabla 3. Estado de 25(OH)D durante las fases de la pandemia de COVID-19**

25(OH) D	ASPO (n = 299)		Primera ola (n = 1331)		Segunda ola (n = 3206)	
	n	%	n	%	n	%
Deficiencia severa	3	1	36	2.7	49	1.3
Deficiencia	31	10.4	291	21.9	427	13.3
Insuficiencia	74	24.7	459	34.5	948	29.6
Suficiencia	191	63.9	545	40.9	1782	55.6

Chi-cuadrada, p < 0.0001.  
 Posprueba de Bonferroni: p = 0.0004 al comparar periodo de ASPO versus primera ola; p < 0.0001 al comparar primera ola versus segunda ola; p = 0.15 al comparar periodo de ASPO versus segunda ola.

en comparación con el periodo de ASPO. Este hallazgo no se reproduce durante los mismos periodos de 2019, lo que plantea la hipótesis de que los menores niveles de 25(OH)D se debieron a una menor biosíntesis asociada a una menor exposición solar inducida por el confinamiento estricto durante el ASPO, ya que tanto la UVDVC como la temperatura ambiente no variaron. Estos resultados son similares a los demostrados por otros autores que analizaron los niveles de 25(OH)D en niños,<sup>13,23</sup> pero difieren de los reportados por Ferrari *et al.*<sup>14</sup> en una cohorte de pacientes adultos.

El ASPO se estableció con el objetivo de aplanar la curva de nuevas infecciones, aumentar la conciencia pública sobre los estándares de atención y preparar los servicios de salud con capacitación del personal y expansión de la capacidad técnica y tecnológica.<sup>24</sup> Sin embargo, su implementación también redujo los niveles de vitamina D, situación que podría conducir a un mayor riesgo de infecciones respiratorias, entre ellas COVID-19.<sup>25</sup> En este sentido, demostramos niveles más bajos de vitamina D durante la primera ola de COVID-19 en comparación con el periodo de ASPO y la segunda ola, junto con mayor prevalencia de deficiencia e insuficiencia de 25(OH)D. Esta situación también fue evidenciada por Ferrari *et al.*<sup>14</sup>

En cuanto a la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y las tasas de mortalidad por COVID-19 con la exposición a la luz solar, casi se ha descuidado un factor implicado en la biosíntesis endógena de la vitamina D. Los escasos estudios publicados indican la existencia de una asociación entre el brote de la enfermedad y la latitud, aunque se limitan a los primeros meses de la pandemia.<sup>15,26</sup> En nuestro análisis demostramos una menor UVDVC en el periodo pos-ASPO en comparación con el periodo de ASPO durante 2020. En esta fase se desarrolló la primera ola de COVID-19, con aumento significativo en el número de casos y tasas de mortalidad. Como la radiación UV participa en la biosíntesis de la vitamina D, se podría justificar el aumento en el número de pacientes con COVID-19 con mayor prevalencia de hipovitaminosis D.

Un análisis más actualizado ha demostrado una posible correlación entre los casos de COVID-19 por millón de habitantes y niveles de 25(OH)D, pero no con tasas de mortalidad relacionadas con COVID-19.<sup>27</sup> En forma similar, Moozhipurath *et al.* identificaron una asociación negativa entre la intensidad de los rayos UV y las muertes por COVID-19.<sup>28</sup> Sin embargo, no podemos establecer una relación causal porque no analizamos los niveles de 25(OH)D o UVDVC en función de la presencia de COVID-19. En este sentido, en una cohorte de pacientes adultos no se observaron diferencias en los niveles de vitamina D entre los individuos con resultado positivo o negativo de infección por SARS-CoV-2.<sup>14</sup> En cambio, en un estudio realizado en pacientes pediátricos con COVID-19 se encontraron niveles más bajos de vitamina D en comparación con el grupo de control.<sup>29</sup>

Finalmente, no puede desestimarse que la vitamina D sea solo un marcador de gravedad y que no exista una causalidad. En este sentido, un gran estudio de aleatorización mendeliana de vitamina D evaluó la evidencia de causalidad entre los niveles de vitamina D y la gravedad y susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2; después de que se excluyeron todos

los posibles factores de confusión, no se encontró ninguna asociación.<sup>30</sup>

La variabilidad estacional de los niveles séricos de vitamina D se observa comúnmente en numerosos países del mundo;<sup>7</sup> se relaciona principalmente con las diferentes exposiciones solares durante el año y, precisamente, con la intensidad de la radiación UV.<sup>5-7</sup> Sin embargo, la síntesis cutánea de vitamina D puede verse afectada por otros factores, como el clima y la cultura.<sup>31,32</sup> No observamos la variabilidad estacional característica de la vitamina D en el período previo al inicio de la pandemia, pero observamos niveles más bajos de 25(OH)D y una mayor prevalencia de hipovitaminosis D en el período pos-ASPO. Dado que el efecto de la radiación UV en los niveles de 25(OH)D suele apreciarse después de dos meses,<sup>33</sup> cualquier efecto causado por el confinamiento relacionado con COVID-19 debió observarse aproximadamente entre mayo y septiembre de 2020. Precisamente, durante el mes de julio y la primera semana de agosto de 2020 se registraron los niveles más bajos de 25(OH)D, correspondientes a las semanas 6 a 9 posteriores a la culminación del ASPO.

Los hallazgos anteriores no serían explicados por los perfiles de UVDVC, los cuales se superpusieron durante los períodos analizados (Figura 2A). Tampoco se explican por la temperatura ambiente. Asimismo, la falta de correlación entre los niveles de UVDVC y 25(OH)D durante 2020 muestra que si bien la dosis de UVDVC no varió entre 2019 y 2020, el confinamiento podría conllevar menor exposición a la luz solar y disminución de la síntesis cutánea de vitamina D.

Finalmente, encontramos una correlación positiva entre los niveles de 25(OH)D y la edad, junto con niveles más bajos de 25(OH)D en personas menores de 40 años. Aunque resulta una especulación, es posible plantear la hipótesis de que durante el período de ASPO, y para limitar los efectos negativos del confinamiento, se sugirió la suplementación sistemática con vitamina D en personas mayores, como se ha demostrado en estudios previos.<sup>34</sup> Sin embargo, no puede soslayarse que la correlación constatada en nuestro análisis fue muy débil ( $\rho = 0.037$ ) para delinear conclusiones categóricas al respecto.

Nuestro estudio tiene limitaciones que podrían haber resultado en estimaciones sesgadas. En primer lugar, no se consideró la ingesta promedio de vitamina D debido a la falta de información sobre la suplementación con esa vitamina o los hábitos dietéticos de los pacientes. En segundo lugar, en los participantes fue imposible determinar la duración exacta y el área de la

piel expuesta a la luz solar. Sin embargo, el número de pacientes analizados en nuestra cohorte es una muestra representativa y fiable de la población general, y los resultados presentados son un punto de partida que permite evaluar aspectos más específicos del impacto de la pandemia en los niveles de vitamina D y la relación entre la vitamina D y la evolución de la infección por SARS-CoV-2.

## Conclusiones

El confinamiento estricto implementado durante la primera etapa de la pandemia de COVID-19 llevó, independientemente de la UVDVC y de la temperatura ambiente, a una mayor frecuencia de hipovitaminosis D durante los períodos sucesivos.

## Agradecimientos

A las personas que trabajan en Gammalab.

## Financiamiento

El artículo no requirió financiamiento ni recibió compensación en la realización del trabajo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores obtuvieron la aprobación del comité de ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

## Bibliografía

1. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96:365-408.

2. Jones G. Interpreting vitamin D assay results: proceed with caution. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:331-4.
3. Ross AC, Manson JE, 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:53-8.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-30.
5. Dattola A, Silvestri M, Bennardo L, Passante M, Scali E, Patruco C, et al. Role of vitamins in skin health: a systematic review. *Curr Nutr Rep*. 2020;9:226-35.
6. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment, and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:153-65.
7. Lippi G, Mattiuzzi C, Aloe R. The impact of seasonality and other determinants on vitamin D concentration in childhood and adulthood: still an unresolved issue. *Ann Transl Med*. 2016;4:21.
8. Parisi AV, Turnbull DJ, Downs NJ. Influence of high levels of cloud cover on vitamin D effective and erythemal solar UV irradiances. *Photochem Photobiol Sci*. 2012;11:1855-9.
9. Park SS, Lee YG, Kim M, J Kim, Koo J-H, Kim CK, Um J, et al. Simulation of threshold UV exposure time for vitamin D synthesis in South Korea. *Adv Meteorol*. 2019;2019:1-15.
10. Devgun MS. Serum 25-hydroxyvitamin D in Wistar rats fed vitamin D deficient or normal diet: effect of ultraviolet irradiation and temperature. *Med Lab Sci*. 1991;48:193-5.
11. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA*. 2020;323:709-10.
12. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.
13. Rustecka A, Maret J, Drab A, Leszczyńska M, Tomaszewska A, Lipińska-Opałka A, et al. The impact of COVID-19 pandemic during 2020-2021 on the vitamin D serum levels in the paediatric population in Warsaw, Poland. *Nutrients*. 2021;13:1990.
14. Ferrari D, Locatelli M, Faraldi M, Lombardi G. Changes in 25-(OH) vitamin D levels during the SARS-CoV-2 outbreak: lockdown-related effects and first-to-second wave difference-an observational study from Northern Italy. *Biology (Basel)*. 2021;10:237.
15. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32:1195-8.
16. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2019722.
17. Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clin Med (Lond)*. 2020 Jun;20:e107-8.
18. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan-Cohen A, Green I, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J*. 2020;287:3693-702.
19. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12:988.
20. TEMIS [Internet]. UV index forecast and archives. [Consultado 2022 Jun 04]. Disponible en: <https://www.temis.nl/uvradiation/UVindex.php>
21. Allaart M, van Weele M, Fortuin P, Kelder H. An empirical model to predict the UV-index based on solar zenith angles and total ozone. *Met Apps*. 2004;11:59-65.
22. Zempila MM, van Geffen JH, Taylor M, Fountoulakis I, Koukoulis ME, van Weele M, et al. TEMIS UV product validation using NILU-UV ground-based measurements in Thessaloniki, Greece. *Atmos Chem Phys*. 2017;17:7157-74.
23. Yu L, Ke HJ, Che D, Luo SL, Guo Y, Wu JL. Effect of pandemic-related confinement on vitamin D status among children aged 0-6 years in Guangzhou, China: a cross-sectional study. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:2669-75.
24. De Candia LF, Bulla VB, Cordone RR, Saraceni L, Montaner AV, Quignard M. Crónica de la pandemia en la ciudad de Rosario. *Rev Fac Ciencias Med UNR*. 2021;1:190-202.
25. 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. *BMJ*. 2017;356:i6583.
26. Whittemore PB. COVID-19 fatalities, latitude, sunlight, and vitamin D. *Am J Infect Control*. 2020;48:1042-4.
27. Ferrari D, Locatelli M, Briguglio M, Lombardi G. Is there a link between vitamin D status, SARS-CoV-2 infection risk and COVID-19 severity? *Cell Biochem Funct*. 2021;39:35-47.
28. Moozhipurath RK, Kraft L, Skiera B. Evidence of protective role of ultraviolet-B (UVB) radiation in reducing COVID-19 deaths. *Sci Rep*. 2020;10:17705.
29. Yılmaz K, Şen V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? *Pediatr Pulmonol*. 2020;55:3595-601.
30. Butler-Laporte G, Nakanishi T, Mooser V, Morrison DR, Abdullah T, Adeleye O, et al. Vitamin D and COVID-19 susceptibility and severity in the COVID-19 Host genetics initiative: a mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2021;18:e1003605
31. Shakeri H, Pournaghi SJ, Hashemi J, Mohammad-Zadeh M, Akaberi A. Do sufficient vitamin D levels at the end of summer in children and adolescents provide an assurance of vitamin D sufficiency at the end of winter? A cohort study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30:1041-6.
32. Hansen L, Tjønneland A, Køster B, Brot C, Andersen R, Cohen AS, et al. Vitamin D status and seasonal variation among danish children and adults: a descriptive study. *Nutrients*. 2018;10:1801.
33. Ferrari D, Lombardi G, Strollo M, Pontillo M, Motta A, Locatelli M. Association between solar ultraviolet doses and vitamin D clinical routine data in European mid-latitude population between 2006 and 2018. *Photochem Photobiol Sci*. 2019;18:2696-706.
34. Sevim Y. A detailed comparison of the use of dietary supplements before and during the COVID-19 pandemic: the use of dietary supplements before and during the COVID-19 pandemic. *Progr Nutr*. 2022;24:e2022086.