



Universidad de Valladolid

**Facultad de Medicina
Grado en Medicina**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO
Estudio observacional**

**Título:
“INFLUENCIA DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS
DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D EN EL
DESARROLLO DE PATOLOGÍA PULMONAR
CRÓNICA EN PACIENTES TRAS INFECCIÓN POR
COVID 19”**

Sofía Pérez Arroyo
Tutor: Dr. José Pablo Miramontes González

Valladolid, mayo 2025

ÍNDICE

I.	RESUMEN/ABSTRACT.....	3
II.	INTRODUCCIÓN.....	5
	a. Funciones de la Vitamina D.	
	b. Vitamina D como inmunomodulador.	
	c. Relación entre la vitamina D, sus receptores y el desarrollo de fibrosis pulmonar tras la infección por COVID-19.	
III.	OBJETIVO.....	10
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
V.	RESULTADOS.....	14
VI.	DISCUSIÓN.....	16
VII.	CONCLUSIONES.....	18
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	19

1. RESUMEN

Introducción: La vitamina D, a través de su interacción con el receptor de la Vitamina D (RVD), desempeña un papel significativo en la regulación de la respuesta inmunitaria y podría tener implicaciones terapéuticas en la prevención, tratamiento y desarrollo de fibrosis pulmonar asociada a la COVID-19. Dado el elevado índice de mortalidad que conlleva desarrollar una enfermedad intersticial pulmonar a consecuencia del Sars-CoV-19 parece importante conocer los polimorfismos genéticos del RVD para establecer perfiles de riesgo y así prevenir las formas más severas de la enfermedad.

Objetivos: Determinar si existe una relación entre los distintos polimorfismos de los receptores de Vitamina D y la variación en la mortalidad por enfermedad pulmonar intersticial, así como la tasa de reingreso hospitalario en pacientes infectados por COVID-19.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio observacional en el que se ha analizado a 338 pacientes. Mediante técnicas de secuenciación de DNA se han hallado los polimorfismos del receptor de la Vitamina D correspondientes a cada paciente y se ha estudiado el desarrollo de enfermedad intersticial a través de pruebas de imagen de uso en práctica clínica habitual, como la radiografía simple o el TAC. A continuación, para llevar a cabo el análisis estadístico, se han estratificado los pacientes según el genotipo del polimorfismo rs731236 y se ha analizado su asociación con la mortalidad por COVID-19 y la tasa de reingreso hospitalario.

Resultados: Se ha hallado una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con alelos AA ó AA+AG en el gen del RVD ($p = 0,022$), lo que sugiere una asociación entre el genotipo rs731236 y la mortalidad por COVID-19 en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. El test de Chi-cuadrado reveló también una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,011$) para la asociación entre el genotipo rs731236 y la tasa de reingreso.

Conclusiones: El SNP rs731236 del receptor de la vitamina D (VDR) muestra asociaciones significativas tanto con la mortalidad como con el reingreso hospitalario en pacientes con COVID-19 y enfermedad pulmonar intersticial. El alelo G (presente en genotipos AG y GG) podría estar relacionado con un mayor riesgo de mortalidad. Por el contrario, el genotipo AA podría estar vinculado a un mayor riesgo de reingreso hospitalario.

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D, through its interaction with the vitamin D receptor (VDR), plays a significant role in regulating the immune response and may have therapeutic implications in the prevention, treatment, and progression of COVID-19-associated pulmonary fibrosis. Given the high mortality rate associated with the development of interstitial lung disease (ILD) as a consequence of SARS-CoV-2 infection, identifying genetic polymorphisms in the VDR appears important for establishing risk profiles and preventing the most severe forms of the disease.

Objectives: To assess the potential association between various polymorphisms in vitamin D receptor (VDR) genes and mortality outcomes related to interstitial lung disease in patients with COVID-19 infection.

Materials and methods: An observational study was conducted involving 338 patients. DNA sequencing techniques were used to identify VDR gene polymorphisms in each patient. The development of interstitial lung disease was assessed using standard clinical imaging techniques, such as chest X-ray and computed tomography (CT). For statistical analysis, patients were stratified according to their genotype at the rs731236 polymorphism, and the association with COVID-19-related mortality and hospital readmission rates was analyzed.

Results: A statistically significant difference was observed between groups carrying the AA or AA+AG alleles of the VDR gene ($p = 0.022$), suggesting an association between the rs731236 genotype and COVID-19 mortality in patients with interstitial lung disease. The Chi-square test also revealed a statistically significant association ($p = 0.011$) between the rs731236 genotype and hospital readmission rates.

Conclusions: The rs731236 single nucleotide polymorphism (SNP) in the vitamin D receptor (VDR) gene shows significant associations with both mortality and hospital readmission in patients with COVID-19 and interstitial lung disease. The G allele (present in AG and GG genotypes) may be associated with an increased risk of mortality, while the AA genotype could be linked to a higher risk of hospital readmission.

2. INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó de la aparición de casos de “neumonía viral” en Wuhan, China, que más tarde fueron atribuidos al virus SARS-CoV-2. La pandemia global por COVID-19 fue finalmente declarada el 11 de Marzo de 2020(1). Tras más de 3 años, en los que gran parte de nuestros recursos sanitarios fueron enfocados en prevenir y tratar la infección por COVID-19, el 5 de julio de 2023 se publicó en España la Orden SND/726/2023 por la que se declaró la finalización de la situación de crisis sanitaria ocasionada por la SARS-CoV-2. Hasta esa fecha se habían notificado en el país 13.914.811 casos confirmados de COVID19 y 121.760 fallecidos (2). Aunque en menor medida, esas cifras siguen aumentando a día de hoy.

La enfermedad por COVID-19 es una patología infecciosa que causa un síndrome respiratorio agudo y puede llegar a ser fatal para los pacientes que la contraen. Durante la fase aguda hasta un 30% de los casos evolucionan a un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), necesidad de ventilación mecánica por fallo multiorgánico y elevada mortalidad(3). Aunque la infección aguda ha podido ser eficazmente combatida gracias al desarrollo de vacunas y nuevas estrategias de tratamiento, las secuelas que puede dejar la infección por este virus (fibrosis pulmonar post-COVID, empeoramiento de patología pulmonar intersticial previa, disnea persistente, etc.) siguen siendo motivo de preocupación en el ámbito sanitario dado el gran número de personas afectadas(4). No es despreciable el número de pacientes que sigue sufriendo síntomas de manera crónica semanas e incluso meses tras la infección. Recientemente se realizó una revisión sistemática con los datos de 5.440 pacientes, en la que se encontró que entre el 4,7 y el 80% de los pacientes sufrían síntomas persistentes, siendo los más frecuentes el dolor torácico (89%), la disnea (61%), la astenia (65%) y la tos (59%)(4).

Los síntomas respiratorios persistentes en el periodo de postinfección por COVID-19 tienen etiologías diferentes que a menudo pueden coexistir y dependen principalmente de las comorbilidades de cada paciente, influyendo también en su desarrollo la duración de la estancia en la UCI o en el hospital y el propio curso de la infección (que puede variar desde indolente hasta muy agresivo) [Figura 1]. La enfermedad pulmonar intersticial y la fibrosis residual son un componente que destacar del “Síndrome Post-COVID”, a los que hay que añadir el riesgo aumentado de sufrir un tromboembolismo, debilidad neuromuscular, ansiedad, hiperventilación central y daño cardíaco (5,6).

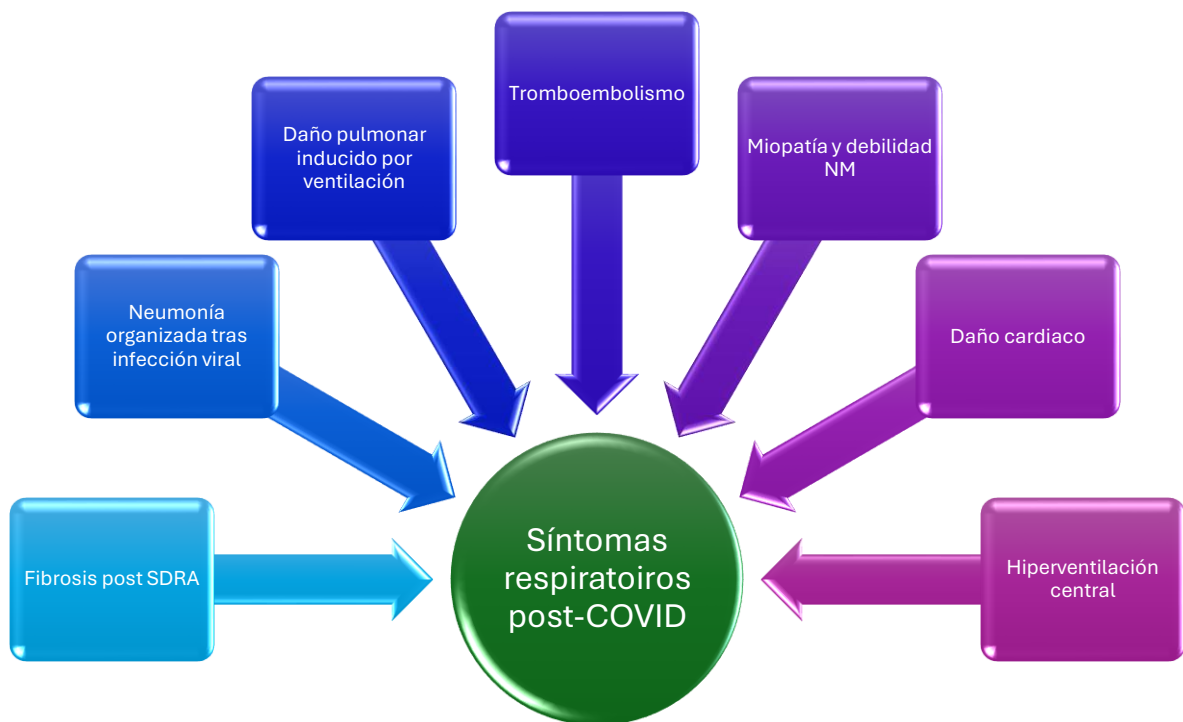


Figura 1. La enfermedad pulmonar intersticial engloba un grupo de patologías en las que predominan la inflamación y fibrosis del parénquima pulmonar.

Entre los patrones intersticiales descritos durante y tras la infección por COVID-19 destacan la neumonía intersticial no específica, la neumonía organizada secundaria y la fibrosis pulmonar residual (engrosamiento septal y bronquiolectasias de tracción, pérdida de volumen pulmonar y bandas fibróticas). Esta última ha llegado a tener una prevalencia del 39%. En cuanto a sus manifestaciones radiológicas, el patrón radiológico más común de infección aguda por SARS-CoV-2 es el de opacidades en vidrio deslustrado con o sin consolidaciones de distribución periférica subpleural y bilateral. También se ha descrito en muchos casos un patrón tanto histológico como radiológico de neumonía organizada (7,8). Estos hallazgos se ven alterados a medida que la enfermedad progresa, y mientras en algunos casos el cuadro tiene una resolución tanto clínica como radiológica completa, se han llegado a encontrar anomalías en imagen de TAC hasta 37 días después de haber cedido la sintomatología del paciente (9,10). El engrosamiento intra o interlobulillar y pleural, así como el patrón *crazy paving* (19,5%) son hallazgos menos frecuentes. Y en un porcentaje aún menor de pacientes, con una prevalencia de en torno al 18%, se pueden encontrar bronquiectasias y distorsión bronquial (11)(12).

Funciones de la Vitamina D.

La vitamina D es una hormona esteroidea que se puede producir de forma endógena o adquirirse a través de la dieta. El 90% del aporte total procede de la

activación del compuesto 7-dehidrocolesterol, un precursor del colesterol, que se encuentra en concentración alta en la piel y que gracias a la radiación solar se convierte en previtamina D3 (precolecalciferol). Independientemente de su origen -ya sea endógeno, a través de la síntesis cutánea mediada por radiación ultravioleta, o exógeno, mediante la ingesta dietética- la vitamina D debe someterse a dos reacciones secuenciales de hidroxilación. Una primera hidroxilación que es llevada a cabo por la 25-hidroxilasa en el hígado en la posición 25. A continuación, la 25- hidroxivitamina D formada pasa a la sangre, y unida a la proteína transportadora llega al riñón. En el túbulo renal proximal se produce la segunda hidroxilación en posición 1, mediante la 1-hidroxilasa, dando lugar a la vitamina activa

Esta vitamina juega un papel sumamente importante en el metabolismo del calcio y del fósforo, que es su función más conocida. Sin embargo, a lo largo de los últimos años se ha demostrado que sus funciones trascienden la regulación de los niveles de calcio del organismo desempeñando roles cruciales en otras funciones fisiológicas como la modulación del sistema inmune y la prevención de patología pulmonar [Tabla 1] (13).

Tabla 1. Funciones fisiológicas de la vitamina D

<i>Sistema</i>	<i>Función específica</i>
Metabolismo del calcio y fósforo	- Mantiene la concentración de calcio intra y extracelular en rango fisiológico. - Estimula la resorción ósea. - Induce el paso de *stem cells* a osteoclastos maduros. - Aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo. - Incrementa la síntesis de proteínas transportadoras de calcio intestinal. - Aumenta la reabsorción renal de calcio y fósforo.
Actividad antiproliferativa (en líneas tumorales)	- Induce la diferenciación celular. - Promueve la apoptosis de líneas cancerosas.
	- Induce la diferenciación de monocitos a macrófagos. - Aumenta la tasa de fagocitosis. - Estimula la producción de enzimas

Sistema inmunitario	lisosomales. - Disminuye la producción de interleucina (IL)-2. - Aumenta la producción de interleucina (IL)-10.
Piel	- Inhibe la proliferación y diferenciación de queratinocitos.
Sistema renina-angiotensina	- Reduce la actividad de la renina plasmática. - Disminuye los niveles de angiotensina II.

La forma activa de la vitamina D, conocida como 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol, ejerce sus efectos biológicos principalmente mediante la unión al receptor de vitamina D (RVD), un factor de transcripción nuclear presente en diversas células del organismo, incluidas las del sistema inmunitario. Al ingresar al núcleo celular, el calcitriol se une al RVD y forma un heterodímero con el receptor del ácido retinoico X (RXR). Este complejo tiene la capacidad de unirse a secuencias de DNA específicas en la región promotora de genes, denominados elementos sensibles a la vitamina D, para atraer hacia sí proteínas correguladoras que permiten activar o rechazar la transcripción génica(14).

Vitamina D como inmunomodulador.

Gracias a numerosos estudios llevados a cabo en modelos animales y células humanas in vitro, se ha llegado a la conclusión de que la respuesta inmunitaria puede ser dependiente de las concentraciones de Vitamina D activa, y que la alteración de esta puede conducir a una respuesta aberrante a la infección o incluso a la autoinmunidad en pacientes con hipovitaminosis(15,16). Los mecanismos por los que la vitamina D reduce el riesgo de infección microbiana y la muerte se pueden agrupar en tres categorías (16):

1) Barrera física: La vitamina D mantiene las uniones celulares estrechas, las uniones huecas y las uniones adherentes intercelulares mediante la producción de E-cadherina, una molécula de adhesión celular(17). Por lo tanto, conforma parte de la primera barrera de defensa corporal evitando que virus y bacterias alteren la integridad de las uniones celulares.

2) Inmunidad natural celular: mejora la inmunidad innata promoviendo la diferenciación de monocitos a macrófagos y potenciando su capacidad fagocítica. Se ha observado en pacientes con COVID-19 como la vitamina D puede disminuir la tormenta

de citocinas inducida en respuesta a infecciones virales y bacterianas; con una regulación descendente de la producción de citocinas Th1 proinflamatorias aumenta la expresión de citocinas antiinflamatorias de los macrófagos. Además, induce la expresión de péptidos antimicrobianos como la catelicidina -que poseen actividades antimicrobianas directas contra bacterias grampositivas y gramnegativas, virus y hongos-, LL-37 y las defensinas (17,18), que son fundamentales en la defensa contra patógenos. Asimismo, la vitamina D modula la producción de citocinas proinflamatorias, reduciendo la síntesis de interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que contribuye a una respuesta inflamatoria controlada (19).

3) Inmunidad adaptativa: la vitamina D influye en la actividad de los linfocitos T, promoviendo una disminución de la proliferación de linfocitos Th1 y la producción de citocinas como la interleucina-2 (IL-2) e interferón gamma (IFN- γ). Paralelamente, favorece la diferenciación de linfocitos T reguladores (Treg) y promueve la producción de citocinas por las células T colaboradoras tipo 2 (Th2), lo que ayuda a mejorar la supresión indirecta de las células Th1(20). En relación con los linfocitos B, el calcitriol inhibe su proliferación y la producción de inmunoglobulinas, modulando así la respuesta humoral(21).

Relación entre la vitamina D, sus receptores y el desarrollo de fibrosis pulmonar tras la infección por COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 puede desencadenar respuestas inflamatorias exacerbadas que contribuyen al desarrollo de fibrosis pulmonar, una complicación caracterizada por la acumulación de tejido conectivo en los pulmones, afectando negativamente a su función. La vitamina D y su receptor (RVD) han sido objeto de estudio en este contexto debido a sus propiedades inmunomoduladoras y antifibróticas. Se ha observado que la vitamina D puede regular la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que actúa como receptor de entrada para el SARS-CoV-2 en las células pulmonares. Al modular la expresión de ECA2, la vitamina D podría influir en la susceptibilidad y progresión de la infección (22–24).

Además, estudios experimentales sugieren que análogos de la vitamina D, como el paricalcitol, pueden revertir la fibrosis y la inflamación mediadas por células estrelladas en órganos como el hígado y el páncreas. Dado que existen vías patogénicas paralelas en el pulmón, se propone que el paricalcitol podría ser efectivo en el tratamiento de pacientes con COVID-19 que requieren ventilación mecánica, al reducir la fibrosis pulmonar inducida por la inflamación(21). El creciente interés en los efectos extraóseos de la Vitamina D, la evidencia del desarrollo de enfermedad

intersticial incluso tres semanas después de la infección por COVID-19 y la relación que parece existir entre ambas abren un amplio campo de investigación que podría tener gran repercusión en la morbilidad del paciente infectado por este virus.

En resumen, la vitamina D, a través de su interacción con el RVD, desempeña un papel significativo en la regulación de la respuesta inmunitaria y podría tener implicaciones terapéuticas en la prevención y tratamiento de la fibrosis pulmonar asociada a la COVID-19.

3. OBJETIVOS:

Determinar si existe una relación entre los distintos polimorfismos de los receptores de Vitamina D y la variación en la mortalidad por enfermedad pulmonar intersticial en pacientes infectados por COVID-19.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

- Diseño:

Estudio clínico, no experimental, observacional, retrospectivo. Se realizó un estudio observacional de asociación con la base de datos de los pacientes con infección por COVID19 ingresados en el Hospital Clínico Universitario Río Hortega (HURH) durante los meses de marzo, abril y mayo de 2020 que presentaron Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo y el posterior seguimiento para averiguar la prevalencia de patología respiratoria crónica.

-Sujetos:

Los pacientes que se han estudiado pertenecen a la cohorte de pacientes ingresados por infección COVID19 en el HURH. Todos los pacientes han sido diagnosticados en base a una clínica compatible con la infección, la clínica respiratoria aguda, un test de microbiología (PCR) positivo en exudado nasal y diagnóstico radiológico en el momento del ingreso. Para el seguimiento, se reevaluó a los pacientes que presentaron clínica de distrés en el momento del diagnóstico. En estos pacientes se estudió los reingresos, las visitas a urgencias, y la radiología simple, así como la TC de pulmón.

-Muestra:

Se realizó una base de datos con las variables clínicas, analíticas y radiológicas en el momento del ingreso. Todos los parámetros corresponden a variables que son de uso en práctica clínica habitual: hemograma, bioquímica, coagulación y marcadores de inflamación.

Se ha generado una genoteca y seroteca con los pacientes que han ingresado con el diagnóstico de infección por COVID19 en un primer momento. Las muestras se encuentran codificadas y almacenadas en los congeladores de la unidad de investigación del Hospital Clínico Universitario Río Hortega. La elaboración de la genoteca y seroteca se realizó con la beca GRS 2255/A/20.

A continuación, se adjunta una tabla con las características clínicas de los pacientes que componen la muestra a estudio:

	<i>Variable</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
Sexo	Varón	182	53,8%
	Mujer	156	46,2%
	Independiente	80	23,6%
Grado Dependencia	Leve	169	50%
	Moderada	47	13,9%
	Grave	42	12,4%
Grado cognitivo	Demencia	41	12,1%
	Activo	12	3,5%
Tabaquismo	Exfumadores	57	16,8%
	No Fumadores	268	79,2%
Factores de RV	Dislipemia si	133	39,3%
	HTA si	196	57,9%
	DM2 si	98	28,9%
	EPOC	76	22,4%

Comorbilidades	Hepatopatía	17	5%
	I. Cardíaca	106	31,6%
	I Renal 1-3	79	23,3%
	I Renal 4-5	39	11,5%
	Asma	32	9,4%
	Cáncer/leucemia/Linfoma	51	15%

Tabla 2: Características clínicas de los pacientes a estudio

- Discriminación alélica mediante PCR con sondas TaqMan.

La discriminación alélica se realizó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con sondas TaqMan o sondas de hidrólisis (Applied Biosystems); los procesos de amplificación y detección se han producido de manera simultánea en el mismo vial cerrado, sin necesidad de ninguna acción posterior. Además, mediante detección por fluorescencia se pudo medir durante la amplificación la cantidad de ADN sintetizado en cada momento, ya que la emisión de fluorescencia producida en la reacción es proporcional a la cantidad de ADN formado. Esto permite conocer y registrar en todo momento la cinética de la reacción de amplificación. Los termocicladores para la PCR (StepOnePlus, Applied Biosystems) incorporan un lector de fluorescencia y están diseñados para poder medir, en cualquier momento, la fluorescencia emitida en cada uno de los viales donde se realiza la amplificación; además, dispone de varios canales de lectura para detectar la emisión de distintos fluorocromos a la vez. De esa manera, se pueden usar varias sondas marcadas con distintos fluorocromos, para identificar los diferentes alelos descritos en cada uno de los genes estudiados. Para la discriminación alélica se emplearon sondas de hibridación específicas (oligonucleótidos) marcadas con fluorocromos donadores en el extremo 5' (emiten fluorescencia al ser excitados) y fluorocromos aceptores en el extremo 3' (absorben la fluorescencia liberada por el donador). Para ello, las moléculas donadora y aceptora debían estar espacialmente próximas, y el espectro de emisión de la primera se debía solapar con el espectro de absorción de la segunda.

Los SNPs que se han analizado son:

- VRD: rs2228570 (exón 2), rs731236 (también conocido como polimorfismo TaqI, exón 9) y rs7975232 (intrón 8)(25). Estos SNPs forman parte del gen VDR (Receptor de la Vitamina D), ubicado en el cromosoma 12, específicamente en la banda 12q13.11.

Como parte de un estudio más amplio se han analizado otros polimorfismos de los receptores de la Vitamina D que no se han incluido en este trabajo por cuestiones prácticas y de extensión.

- Análisis estadístico:

El análisis estadístico se ha realizado con el programa informático SPSS (versión 21.0). Se ha considerado la existencia de significación estadística en caso de encontrarse un p-valor menor de 0,05.

Para el análisis descriptivo de los datos, se ha calculado la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría para cada variable cualitativa y las variables cuantitativas se han descrito en términos de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar). En los estudios de asociación de polimorfismos y en el caso de variables clínicas cualitativas se analizará la distribución mediante el test X² de Pearson o el test de Fisher. En aquellos casos en los que encontremos diferencias estadísticamente significativas, se realizará una regresión logística multivariante para conocer el riesgo que puede generar la presencia de un determinado genotipo. En el estudio de las variables cuantitativas se ha aplicado un ANOVA en el caso en que los datos cumplieren igualdad de varianzas (homozasticidad) y siguiesen una distribución normal. En el caso de que las variables no cumplieran la igualdad de varianzas ni siguieran una distribución normal se aplicaría el test de Mann Whitney (2 muestras independientes) o el test de Kruskal-Wallis (K muestras independientes). La homozasticidad y la distribución de las muestras se ha comprobado con la aplicación del test de Levene y con la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov respectivamente.

Las variables demográficas, antecedentes médicos, tratamiento farmacológicos y no farmacológicos, exploración física y evolución se han extraído de la base de datos de la historia clínica digital del Hospital Clínico Universitario Río Hortega.

Las variables analíticas, entendiendo por tales las derivadas de la rutina de hemograma, bioquímica, hemostasia y el perfil COVID19 (creado para diagnóstico y seguimiento de pacientes con COVID19) se extrajeron del programa informático de los

laboratorios de referencia del Hospital Clínico Universitario Río Hortega. El grado de afectación pulmonar ha sido medido por radiología simple y por tomografía axial de alta resolución (TCARD).

-Técnicas de imagen

La valoración del daño pulmonar se ha hecho por medio de técnicas de imagen. Utilizando la base de imágenes del servicio de radiología de los pacientes que ingresaron en el HURH durante los meses de marzo, abril y mayo del año 2020. La reevaluación de los pacientes se ha hecho siguiendo la práctica clínica habitual, con las pruebas de imagen que se solicitaron de rutina.

5. RESULTADOS PARA EL VDR: rs731236

Tabla cruzada

			Muerte por covid		Total
			NO	SI	
rs731236_1	AA	Recuento	20	39	59
		% dentro de rs731236_1	33,9%	66,1%	100,0%
		% dentro de muerte_covid	26,3%	14,9%	17,5%
		% del total	5,9%	11,6%	17,5%
	AG +GG	Recuento	56	222	278
		% dentro de rs731236_1	20,1%	79,9%	100,0%
		% dentro de muerte_covid	73,7%	85,1%	82,5%
		% del total	16,6%	65,9%	82,5%
Total	Recuento	76	261	337	
	% dentro de rs731236_1	22,6%	77,4%	100,0%	
	% dentro de muerte_covid	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	22,6%	77,4%	100,0%	

P=0.022

Tabla cruzada

			Reingreso 2 RESP		Total
			NO	SI	
rs731236_1	AA	Recuento	5	33	38
		% dentro de rs731236_1	13,2%	86,8%	100,0%
		% dentro de Reingreso 2 RESP	6,4%	18,6%	14,9%
		% del total	2,0%	12,9%	14,9%
	AG +GG	Recuento	73	144	217
		% dentro de rs731236_1	33,6%	66,4%	100,0%
		% dentro de Reingreso 2 RESP	93,6%	81,4%	85,1%
		% del total	28,6%	56,5%	85,1%
Total	Recuento	78	177	255	
	% dentro de rs731236_1	30,6%	69,4%	100,0%	
	% dentro de Reingreso 2 RESP	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	30,6%	69,4%	100,0%	

P= 0.011

Asociación entre rs731236 y mortalidad por COVID-19

Se analizaron un total de 337 pacientes estratificados según el genotipo del polimorfismo rs731236 (VDR):

- Genotipo AA: 59 pacientes (17,5%).
- Genotipos AG + GG: 278 pacientes (82,5%).

Mortalidad observada en cada grupo:

- En el grupo AA fallecieron 39 pacientes (66,1%) y sobrevivieron 20 (33,9%).
- En el grupo AG + GG fallecieron 222 pacientes (79,9%) y sobrevivieron 56 (20,1%).

El análisis mediante el test de Chi-cuadrado mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p = 0,022$), lo que sugiere una asociación entre el genotipo rs731236 y la mortalidad por COVID-19 en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial.

Asociación entre rs731236 y reingreso hospitalario

En este caso se analizó un subconjunto de 255 pacientes que habían reingresado en el hospital tras el diagnóstico inicial por Covid19:

- Genotipo AA: 38 pacientes (14,9%).
- Genotipos AG + GG: 217 pacientes (85,1%).

Reingresos:

- En el grupo AA, 33 pacientes (86,8%) reingresaron.
- En el grupo AG + GG, reingresaron 144 pacientes (66,4%).

El test de Chi-cuadrado reveló también una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,011$), lo que sugiere una asociación entre el genotipo rs731236 y la tasa de reingreso.

6. DISCUSIÓN

La vitamina D cumple una serie de funciones “clásicas” relacionadas con el metabolismo óseo y la absorción de calcio, pero, además, forma parte de numerosos procesos fisiológicos entre los que destaca la modulación de la respuesta inmune frente a infecciones como la del COVID-19. Más concretamente, La vitamina D contribuye a la disminución del riesgo de desarrollar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) a través de la mejora de la inmunidad innata y adaptativa. En resumen, entre los signos clínicos más frecuentes asociados a la infección por SARS-CoV-2 se encuentran la fiebre (presente en aproximadamente el 80,4 % de los casos), la tos (63,1 %) y la fatiga (46 %). También son habituales manifestaciones como mialgias, sensación de opresión torácica y dificultad respiratoria. La gravedad del cuadro clínico varía según la respuesta inmunológica del individuo, siendo las enfermedades concomitantes un factor determinante en su evolución. Numerosos estudios señalan que los pacientes con Covid-19 que desarrollan SDRA presentan deficiencias significativas de Vitamina D en comparación con otros grupos de control (26,27). En un pequeño ensayo clínico llevado a cabo en 76 pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Universitario Reina

Sofía de Córdoba, se observó que altas dosis de Vitamina D disminuyen el riesgo de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos(28). La evidencia muestra que existe una correlación compleja entre el COVID-19 y la Vitamina D, relación mediada por distintos factores tanto ambientales como genéticos. Entre los factores ambientales, algunos de los más importantes e implicados son la exposición solar, el tono de la piel o la contaminación ambiental (29) o la ingesta.

Respecto a los factores genéticos relacionados con la vitamina D, la respuesta individual de cada paciente a la enfermedad por infección de COVID19 varía según los polimorfismos de algunos genes que codifican proteínas relacionadas con el metabolismo de la vitamina D, en particular aquellos del receptor intranuclear VDR que está ampliamente distribuido en las células del epitelio bronquial y del sistema inmune. La variación en la expresión y regulación de VDR puede llegar a interferir en la captación y transferencia de la Vitamina D con sus subsecuentes consecuencias.

En este estudio observacional se ha analizado la implicación del polimorfismo rs731236 -TaqI- para VDR en el transcurso y evolución de la enfermedad por SARS-CoV-19. Hemos planteado determinar el rol de la vitamina D y la importancia de conocer los polimorfismos genéticos para establecer perfiles de riesgo y así prevenir las formas más severas de la enfermedad.

Los pacientes con genotipo heterocigoto AG u homocigoto GG presentaron una mayor proporción de mortalidad (79,9%) frente al genotipo homocigoto AA (66,1%). Esto indica que la presencia del alelo G podría estar asociada a un mayor riesgo de fallecimiento en este contexto clínico.

En cuanto a la relación que existe entre rs731236 y las tasas de reingreso hospitalario, el patrón que se observa es inverso al que se obtuvo en la mortalidad. Los pacientes con genotipo AA mostraron una mayor proporción de reingresos hospitalarios (86,8%), en comparación con los pacientes con la variante AG + GG (66,4%). Esto puede indicar que los individuos con el genotipo AA tienen una mayor probabilidad de complicaciones posteriores al alta o una evolución clínica más fluctuante.

El polimorfismo TaqI (rs731236) está localizado en el exón 9 y, tanto actuando por sí solo como actuando en asociación con una secuencia contigua mutada, puede afectar la estabilidad del RNA mensajero resultante del gen VDR, dando lugar a alteraciones en los niveles de expresión de sus proteínas. En la actualidad se han realizado numerosas publicaciones que apoyan la correlación entre la gravedad y la tasa

de muerte de las infecciones por SARS-CoV-2 y las variantes genéticas de *TaqI* (26,30–33).

En un estudio reciente realizado en 1384 pacientes con COVID-19 se observó que la variante *TaqI* rs731236 C tenía relación con un mayor riesgo de muerte por este virus. La frecuencia de este alelo fue ligeramente mayor en los casos de pacientes fallecidos (0.34) que en los que consiguieron recuperarse (0.26)(30). En este otro estudio que incluyó a 297 pacientes se indica que la mayor parte de los pacientes que tuvieron que ingresar en la UCI tenían el genotipo TT para el polimorfismo *TaqI* rs731236, mientras que el genotipo TC era más frecuente en el grupo no admitido en la Unidad de Cuidados Críticos(31). En otro estudio publicado en 2021 realizado en 517 pacientes portugueses infectados por COVID-19, entre las 18 variantes genéticas asociadas con la fisiopatología de la vitamina D que estudiaron, solo el polimorfismo rs2282679 que forma parte del gen de la proteína de unión a la Vitamina D o DBP pudo relacionarse con la severidad de la infección por este virus, mientras que los autores no consiguieron encontrar una asociación significativa entre mortalidad o severidad de la infección y el resto de polimorfismos del gen VDR estudiados(33).

7. CONCLUSIONES

El SNP rs731236 del receptor de la vitamina D (VDR) muestra asociaciones significativas tanto con la mortalidad como con el reingreso hospitalario en pacientes con COVID-19 y enfermedad pulmonar intersticial.

El alelo G (presente en genotipos AG y GG) parece estar relacionado con un mayor riesgo de mortalidad.

Por el contrario, los resultados de nuestro estudio indican que el genotipo AA está vinculado a un mayor riesgo de reingreso hospitalario, posiblemente reflejando un curso clínico distinto o un fenotipo de enfermedad más prolongado.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. COVID-19 [Internet]. [citado 29 de enero de 2025]. Disponible en: <https://cnecovid.isciii.es/covid19/#documentaci%C3%B3n-y-datos>
2. datadot [Internet]. [citado 29 de enero de 2025]. COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard. Disponible en: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
3. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm*. 1 de marzo de 2021;18(3):754-71.
4. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 30 de enero de 2021;2021.01.27.21250617.
5. Achkar M, Jamal O, Chaaban T. Post-COVID lung disease(s). *Ann Thorac Med*. 9 de julio de 2022;17(3):137.
6. Calver JF, Fabbri L, May J, Jenkins RG. COVID-19 in Patients with Chronic Lung Disease. *Clin Chest Med*. junio de 2023;44(2):385-93.
7. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *Am J Roentgenol*. mayo de 2020;214(5):1072-7.
8. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet Lond Engl*. 2020;396(10247):320-32.
9. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 19 de marzo de 2020;200843.
10. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 13 de febrero de 2020;200370.
11. López Bauzá Á, Rodríguez Portal JA. Afectación pulmonar tras la infección aguda por SARS-CoV-2. *Open Respir Arch*. 8 de febrero de 2022;4(2):100167.
12. Fogante M, Cavagna E, Rinaldi G. COVID-19 follow-up: Chest X-ray findings with clinical and radiological relationship three months after recovery. *Radiogr Lond Engl* 1995. mayo de 2022;28(2):531-6.
13. Valero Zanuy M, Hawkins Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *REEMO*. 1 de julio de 2007;16(4):63-70.

14. Jane Higdon BD, Adrian F. Gombart. Vitamina D. Linus Pauling Institute [Internet]. 19 de mayo de 2014 [citado 29 de enero de 2025]; Disponible en: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-D>
15. Identification of genes differentially regulated by vitamin D deficiency that alter lung pathophysiology and inflammation in allergic airways disease [Internet]. [citado 29 de enero de 2025]. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/ajplung.00026.2016>
16. RodríguezTort A, AlonsoMontelongoMercado E, Martínez-Cuazitl A, PuenteNieto A, ReyesPérez R. La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. *Rev Sanid Milit Mex.* abril de 2020;74(1-2):000-113.
17. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 23 de febrero de 2009;169(4):384-90.
18. Guo C, Rosoha E, Lowry MB, Borregaard N, Gombart AF. Curcumin induces human cathelicidin antimicrobial peptide gene expression through a vitamin D receptor-independent pathway. *J Nutr Biochem.* mayo de 2013;24(5):754-9.
19. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Inserra F, Ferder L, Manucha W. El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisorio para prevenir o tratar la infección por COVID-19. *Clin E Investig En Arterioscler.* 2020;32(6):267-77.
20. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and interleukin-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 de noviembre de 2009;183(9):5458-67.
21. Evans RM, Lippman SM. Shining Light on the COVID-19 Pandemic: A Vitamin D Receptor Checkpoint in Defense of Unregulated Wound Healing. *Cell Metab.* 3 de noviembre de 2020;32(5):704-9.
22. Bae JH, Choe HJ, Holick MF, Lim S. Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(3):579-99.
23. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *Am J Clin Pathol.* 25 de noviembre de 2020;aqaa252.
24. Kohlmeier M. Avoidance of vitamin D deficiency to slow the COVID-19 pandemic. *BMJ Nutr Prev Health.* 20 de mayo de 2020;3(1):67-73.

25. Jia J, Tang Y, Shen C, Zhang N, Ding H, Zhan Y. Vitamin D receptor polymorphism rs2228570 is significantly associated with risk of dyslipidemia and serum LDL levels in Chinese Han population. *Lipids Health Dis.* 17 de agosto de 2018;17(1):193.
26. 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. *J Steroid Biochem Mol Biol.* septiembre de 2020;202:105719.
27. Dancer RCA, Parekh D, Lax S, D'Souza V, Zheng S, Bassford CR, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax.* julio de 2015;70(7):617-24.
28. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol.* octubre de 2020;203:105751.
29. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D. *Dermatoendocrinol.* 1 de enero de 2013;5(1):51-108.
30. Albu-Mohammed WHM, Anvari E, Fateh A. Evaluating the Role of Bgll rs739837 and Taql rs731236 Polymorphisms in Vitamin D Receptor with SARS-CoV-2 Variants Mortality Rate. *Genes.* 12 de diciembre de 2022;13(12):2346.
31. Apaydin T, Polat H, Dincer Yazan C, Ilgin C, Elbasan O, Dashdamirova S, et al. Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on the prognosis of COVID-19. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96(6):819-30.
32. Jia J, Tang Y, Shen C, Zhang N, Ding H, Zhan Y. Vitamin D receptor polymorphism rs2228570 is significantly associated with risk of dyslipidemia and serum LDL levels in Chinese Han population. *Lipids Health Dis.* 17 de agosto de 2018;17(1):193.
33. Freitas AT, Calhau C, Antunes G, Araújo B, Bandeira M, Barreira S, et al. Vitamin D-related polymorphisms and vitamin D levels as risk biomarkers of COVID-19 disease severity. *Sci Rep.* 21 de octubre de 2021;11:20837.

Autora: Sofía Pérez Arroyo

Tutor: Dr. José Pablo Miramontes González (Servicio de Medicina Interna del HURH)

INTRODUCCIÓN

Desde la aparición del SARS-CoV-2 en 2019, la **infección por COVID-19** ha supuesto un reto sanitario global, con una **elevada** carga de **morbimortalidad**. Aunque la fase aguda de la enfermedad ha sido en gran medida controlada gracias a la vacunación y a nuevas estrategias terapéuticas, **persisten secuelas** significativas en un número considerable de pacientes, destacando entre ellas la **enfermedad pulmonar intersticial (EPI)** y la fibrosis pulmonar post-COVID.

La **vitamina D**, además de su papel clásico en el metabolismo del calcio y el fósforo, ha demostrado tener **funciones inmunomoduladoras y antifibróticas**. Su forma activa, el calcitriol, actúa a través del receptor de vitamina D (RVD), un factor de transcripción nuclear expresado en múltiples tipos celulares. Esta interacción modula, entre otras, la producción de citocinas y regula la inflamación, contribuyendo así a una respuesta inmune más equilibrada.

Diversos estudios sugieren que los **polimorfismos genéticos del RVD** pueden influir en la respuesta inmunitaria frente a infecciones virales, en la susceptibilidad al desarrollo de EPI y en la evolución clínica de los pacientes. En particular, se ha postulado que ciertas variantes, como el **polimorfismo rs731236**, podrían asociarse a un **mayor riesgo de complicaciones graves por COVID-19**.

En este contexto, analizar la asociación entre los polimorfismos del RVD y la mortalidad o la tasa de reingreso hospitalario en pacientes con EPI asociada a COVID-19 puede aportar información relevante para la **identificación de perfiles de riesgo** y el diseño de **estrategias terapéuticas personalizadas**.

OBJETIVOS

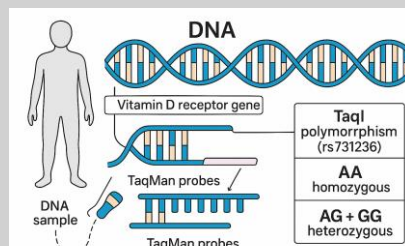
- Determinar si existe una **relación entre** los distintos **polimorfismos de los receptores de Vitamina D** y la variación en la **mortalidad** por enfermedad pulmonar intersticial, así como la **tasa de reingreso** hospitalario, en pacientes infectados por COVID-19.

METODOLOGÍA

Se ha realizado un **estudio clínico, observacional y retrospectivo** en el que se ha analizado a 338 pacientes.

Se ha estudiado el desarrollo de **EPI** a través de pruebas de imagen de uso en práctica clínica habitual, como la radiografía simple o el TAC. Para llevar a cabo el análisis estadístico, se han estratificado los pacientes según el genotipo del

polimorfismo rs731236 y se ha analizado su **asociación con la mortalidad por COVID-19** y la **tasa de reingreso hospitalario**.



MORTALIDAD

Heterocigosis
AG+GG (79,9%)

Homocigosis
AA (66,1%)

TABLA 1: P = 0,022 Esto indica que la presencia del **alelo G** podría estar asociada a un **mayor riesgo de fallecimiento** en este contexto clínico.

REINGRESOS

Homocigosis
AA (86,8%)

Heterocigosis
AG+GG (66,4%)

TABLA 2: P = 0,011 Esto indica que los individuos con el **genotipo AA** tienen una **mayor probabilidad de complicaciones** posteriores al alta.

			Muerte por covid		
			NO	SI	Total
rs731236_1	AA	Recuento	20	39	59
		% dentro de rs731236_1	33,9%	66,1%	100,0%
		% dentro de muerte_covid	26,3%	14,9%	17,5%
		% del total	5,9%	11,6%	17,5%
	AG +GG	Recuento	56	222	278
		% dentro de rs731236_1	20,1%	79,9%	100,0%
		% dentro de muerte_covid	73,7%	85,1%	82,5%
		% del total	16,6%	65,9%	82,5%
Total	Recuento	76	261	337	
	% dentro de rs731236_1	22,6%	77,4%	100,0%	
	% dentro de muerte_covid	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	22,6%	77,4%	100,0%	

			Reingreso 2 RESP		
			NO	SI	Total
rs731236_1	AA	Recuento	5	33	38
		% dentro de rs731236_1	13,2%	86,8%	100,0%
		% dentro de Reingreso 2 RESP	6,4%	18,6%	14,9%
		% del total	2,0%	12,9%	14,9%
	AG +GG	Recuento	73	144	217
		% dentro de rs731236_1	33,6%	66,4%	100,0%
		% dentro de Reingreso 2 RESP	93,6%	81,4%	85,1%
		% del total	28,6%	56,5%	85,1%
Total		Recuento	78	177	255
		% dentro de rs731236_1	30,6%	69,4%	100,0%
		% dentro de Reingreso 2 RESP	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	30,6%	69,4%	100,0%

DISCUSIÓN

Tras analizar la implicación del polimorfismo rs731236 -TaqI- de VDR en el transcurso y evolución de la enfermedad por SARS-CoV-19 se ha observado que el **SNP rs731236** muestra **asociaciones significativas** tanto con la **mortalidad** como con el **reingreso** hospitalario en pacientes con COVID-19 y enfermedad pulmonar intersticial. El alelo G está relacionado con un mayor riesgo de mortalidad. Por el contrario, el genotipo AA parece estar vinculado a un mayor riesgo de reingreso hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

