









# Hipocalcemia como predictor de insuficiencia respiratoria aguda en COVID-19: una revisión bibliográfica

*Hypocalcemia as a predictor of acute respiratory failure in COVID-19: a bibliographic review*

Juan Luis Pareja Rodríguez <sup>1</sup> \*, Lizeth Alejandra García Chávez <sup>2</sup>, Carlos Esteban Chiriboga Pazmiño <sup>3</sup>, Luis Felipe Carrión Guzmán <sup>2</sup>, Jennifer Cristina Carvajal Ojeda <sup>4</sup>, Katty del Carmen Chamorro Acevedo <sup>5</sup>, Cristian Camilo Burbano Insuasty <sup>4</sup>, Rafael Eduardo González Mestre <sup>6</sup>.

## RESUMEN

**Antecedentes:** La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), la enfermedad infecciosa altamente contagiosa causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró este brote como una amenaza importante para la salud internacional. COVID-19 es altamente infeccioso y puede provocar comorbilidades fatales, especialmente el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). SDRA causa daño alveolar difuso en el pulmón. Hay formación de membrana hialina en los alvéolos en la etapa aguda, seguida de ensanchamiento intersticial y edema y luego proliferación de fibroblastos en la etapa de organización.

**Metodología:** Se realizó una revisión sistemática a través de diversas bases de datos de diciembre 2019 a marzo de 2022; la búsqueda y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma inglés. Se utilizaron como palabras clave: Hipocalcemia; Insuficiencia respiratoria aguda; COVID-19.

**Resultados:** La COVID-19, puede presentar diversas manifestaciones clínicas, dentro de estas incluyen las endocrinas. Estas presentan una gran importancia clínica en la actualidad, con el fin de identificar las enfermedades graves y los resultados propios de la enfermedad. Las Manifestaciones clínicas de la COVID 19, puede presentarse de muchas formas, esta puede variar desde una clínica asintomática hasta manifestaciones graves que pueden comprometer la vida del paciente. Las formas leves son consideradas de pronóstico favorable, esta se presenta en la mayoría de los pacientes y presentan niveles de calcio en la mayoría de las veces normal. En cambio, los pacientes con pronóstico grave se relacionan con niveles de calcio más bajos. La hipocalcemia se encontró que estaba asociada de manera bastante consistente con un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria aguda y mortalidad.

**Conclusiones:** La presente revisión ofrece información actualizada y detallada de las posibles herramientas diagnósticas de pronóstico o de la enfermedad antes de que esta se presente en su forma más grave, como es el caso de la hipocalcemia asociado en pacientes COVID-19, al igual que predecir el desarrollo de síntomas respiratorios.

**Palabras Clave:** Hipocalcemia; Insuficiencia respiratoria aguda; COVID-19.

## ABSTRACT

**Background:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19), the highly contagious infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. The World Health Organization (WHO) declared this outbreak a major international health threat. COVID-19 is highly infectious and can lead to fatal comorbidities, especially acute respiratory distress syndrome (ARDS). ARDS causes diffuse alveolar damage in the lung. There is hyaline membrane formation in the alveoli in the acute stage, followed by interstitial widening and edema, and then proliferation of fibroblasts in the organizing stage.

**Methodology:** A narrative review was carried out through various databases from December 2019 to March 2022; the search and selection of articles was carried out in journals indexed in English. The following keywords were used: Hypocalcemia; Severe respiratory insufficiency; COVID-19.

**Results:** COVID-19 can present various clinical manifestations, within these they include endocrine ones. These present a great clinical importance at present, in order to identify serious diseases and the results of the disease. The clinical manifestations of COVID 19 can present in many ways, this can vary from an asymptomatic clinic to serious manifestations that can compromise the patient's life. Mild forms are considered to have a favorable prognosis, this occurs in most patients and calcium levels are normal in most cases. In contrast, patients with a severe prognosis are associated with lower calcium levels. Hypocalcemia was found to be fairly consistently associated with an increased risk of acute respiratory failure and mortality.

**Conclusions:** This review offers updated and detailed information on the possible prognostic diagnostic tools or the disease before it presents in its most severe form, as is the case of associated hypocalcemia in COVID-19 patients, as well as predict the development of respiratory symptoms.

**Keywords:** Hypocalcemia; Severe respiratory insufficiency; COVID-19.

1. Medicina General, Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú.
2. Medicina General, Universidad de las Américas. Bogotá, Colombia.
3. Medicina General, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito, Ecuador.
4. Medicina General, Universidad Cooperativa de Colombia. Bogotá, Colombia.
5. Medicina General, Universidad Libre. Barranquilla, Colombia.
6. Medicina General, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia.

\* Autor de Correspondencia: juanluisparejarodriguez@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una entidad infecciosa altamente contagiosa causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que ha tenido un efecto catastrófico en la demografía mundial y que ha resultado en más de 2,9 millones de muertes en todo el mundo, emergiendo como la crisis de salud global más importante desde la era de la pandemia de influenza de 1918<sup>1</sup>.

Los coronavirus (CoV) son virus de ARN de cadena positiva (+ssRNA) con una apariencia similar a una corona bajo un microscopio electrónico (*coronam* es el término latino para corona) debido a la presencia de glicoproteínas de punta en la envoltura<sup>1,2</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) decretó un estado de emergencia internacional a raíz de este virus por su gran letalidad<sup>3</sup>.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se desarrolla en el 42 % de los pacientes que presentan neumonía por COVID-19 y en el 61–81 % de los que requieren cuidados intensivos. El SDRA de COVID-19 sigue un curso de tiempo predecible durante días, con una mediana de tiempo hasta la intubación de 8,5 días después del inicio de los síntomas<sup>4</sup>.

Es importante monitorear a los pacientes para detectar el desarrollo de SDRA a medida que avanza la infección por COVID-19, para esto la frecuencia respiratoria y SpO<sub>2</sub> son dos parámetros importantes para juzgar el estado clínico de los pacientes y permitir el reconocimiento temprano del SDRA<sup>5</sup>. Este síndrome causa daño alveolar difuso en el pulmón, con la formación de membrana hialina en los alvéolos en la etapa aguda, seguida de ensanchamiento intersticial y edema y luego proliferación de fibroblastos en la etapa de organización<sup>6</sup>.

El SDRA por COVID-19 cuenta con mayores tasas de ingreso a unidades de cuidados intensivos e intermedios, además de mayores tasas de defunción que el SDRA con otras etiologías<sup>6,7</sup>.

La hipocalcemia está caracterizada por presentar niveles de calcio por debajo del límite inferior normal (8.5 a 10.2 mg/dL), teniendo en cuenta que el intervalo normal puede variar ligeramente entre diferentes laboratorios. Muchos factores influyen en la homeostasis del calcio en el cuerpo, dentro de estos encontramos la hormona paratiroidea, la vitamina D (VD), el factor de crecimiento de fibroblastos 23 y la calcitonina<sup>8</sup>.

Hasta la fecha no se tienen datos precisos de la incidencia y prevalencia de la hipocalcemia en general. Pero los datos que se tienen sobre la prevalencia son en aquellos pacientes que presentan hipocalcemia transitoria después de la tiroidectomía, la cual puede variar entre 6,9% y 49% y entre 0,4 y 33% para la hipocalcemia permanente<sup>8</sup>.

La insuficiencia renal aun sigue siendo la principal causa de hipocalcemia, seguido de la deficiencia de vitamina D, la deficiencia

de magnesio y la pancreatitis aguda, pero posterior al inicio de la pandemia COVID-19, se ha notificado en estudios que la hipocalcemia es una anomalía bioquímica muy prevalente en pacientes que desarrollan esta enfermedad<sup>8</sup>.

Dado que la COVID-19, es considerada como un síndrome, puede presentar mucha influencia negativa en diversas partes del organismo, por lo que la hipocalcemia se ha asociado como un posible marcador de mortalidad y predictor de pronóstico en la gravedad de la enfermedad, la inflamación bioquímica y los marcadores tromboticos, especialmente en aquellos pacientes que no tengan patologías de bases que pueden contribuir a identificar la causa de la hipocalcemia<sup>11</sup>.

Dado que en la actualidad se siguen presentando casos de pacientes que requieren su ingreso en sala general de hospitalización o en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), especialmente por el desarrollo de SDRA asociados a COVID-19, conviene realizar este trabajo, con el fin de brindar las posibles herramientas diagnósticas de pronóstico o de la enfermedad antes de que esta se presente en su forma más grave, como es el caso de la hipocalcemia asociado en pacientes COVID-19.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática a través de diferentes bases de datos internacionales entre las que destacan PubMed, Scielo, Google scholar y ScienceDirect, entre otras. La selección de artículos se realizó en revistas indexadas en idioma inglés de los años 2019 a 2022. Como palabras clave, se empleó la metodología DeCS y MeSH, utilizando así los términos: Hipocalcemia; Insuficiencia respiratoria aguda; COVID-19. En esta revisión se identificaron 112 publicaciones originales y de revisión relacionadas con la temática estudiada, de los cuales, 26 artículos cumplieron con los requisitos de inclusión, tales como, artículos que estuvieran en un rango no menor al año 2019 y que fueran artículos de texto completo (**Figura 1**).

## HIPOCALCEMIA Y COVID-19

La COVID-19, puede presentar diversas manifestaciones clínicas, dentro de estas incluyen las endocrinas. Estas presentan una gran importancia clínica en la actualidad, con el fin de identificar las enfermedades graves y los resultados propios de la enfermedad<sup>9</sup>.

Al comienzo de la pandemia de COVID-19 no se disponía de datos poblacionales sobre los niveles de calcio en los pacientes afectados y en abril de 2020 se notificó un primer caso de hipocalcemia aguda grave en un paciente italiano con infección por SARS-CoV-2<sup>10</sup>. Posterior a este hallazgo, varios estudios informaron de la hipocalcemia como una anomalía bioquímica muy prevalente en pacientes con la COVID-19 con una marcada influencia negativa en la gravedad de la enfermedad, la inflamación bioquímica y los marcadores tromboticos y la mortalidad<sup>11</sup>.

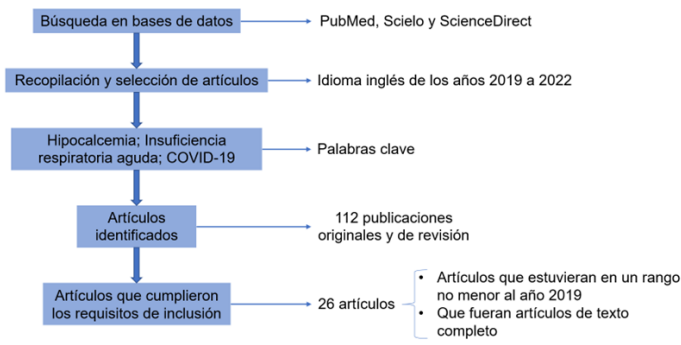


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra el proceso de selección de artículos para la elaboración de este trabajo.

También se ha observado con frecuencia una alta prevalencia de fracturas vertebrales con mayor deterioro respiratorio en los pacientes afectados y una deficiencia generalizada de vitamina D, lo que sugiere un “fenotipo osteometabólico” emergente en COVID-19<sup>12</sup>.

Como bien se conoce hasta la fecha, los síntomas de la COVID-19 son más prevalentes a nivel respiratorio. Esta puede presentarse de diferente intensidad, ya sea asintomática leve hasta presentar síntomas graves, conllevando su estancia a la Unidad de cuidados intensivos<sup>13</sup>.

Pero no solamente sus síntomas son pulmonares. Esta enfermedad puede presentar síntomas extrapulmonares o extra respiratorios, dentro de estas podemos incluir el fenotipo endocrino, ya que son muy frecuentes en pacientes que presentan la enfermedad de forma más grave o con manifestaciones clínicas que pueden comprometer la vida del paciente<sup>14</sup>.

Los antecedentes concomitantes o la diabetes mellitus recién diagnosticada y las anomalías del metabolismo de la glucosa, incluido el empeoramiento de la hiperglucemia y la cetosis, surgieron rápidamente como una de las afecciones médicas más relevantes que influyen negativamente en el COVID-19<sup>15</sup>.

La VD está involucrada en la inmunocompetencia tanto en lo que respecta a la inmunidad innata como adaptativa, y se reconoce ampliamente una asociación fuerte y estricta entre la hipovitaminosis D y el exceso de masa grasa y la diabetes mellitus<sup>14</sup>.

## ¿EXISTE ASOCIACIÓN ENTRE LA HIPOCALCEMIA Y COVID-19?

Antes de responder este interrogante, es recomendable tener presente que otras enfermedades o patologías pueden estar asociados con los niveles bajos de calcio, por lo que en la **Tabla 1** podemos identificar las principales enfermedades asociadas a esta manifestación<sup>11, 15-17</sup>.

Al comienzo de la pandemia de COVID-19 en 2019, varios estudios, especialmente realizados en China, investigaron las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con COVID-19, incluidos los biomarcadores inflamatorios y de lesiones orgánicas. Sin embargo, no se dispuso de datos de población sobre los niveles de calcio en estos estudios<sup>18</sup>.

Tabla 1. Patologías asociadas a hipocalcemia.

GRUPO	PATOLOGÍA
<b>Genético</b>	Hipoparatiroidismo autosómico dominante (11p15preproPTH)
	Hipoparatiroidismo autosómico recesivo (6p23-p25)
	Deleción cromosoma 22q11
	Síndrome de Sanjad-Sakati y Kenney Caffey. (1q42-q43)
<b>Alteraciones mitocondriales</b>	Síndrome de Kearns Sayre
	Síndrome Melas
	Síndrome de deficiencia proteica trifuncional mitocondrial
<b>Autoinmune</b>	Enfermedad poliglandular tipo 1 (Mutaciones gen AIRE)
<b>Adquirido</b>	Tiroidectomía o para tiroidectomía
	Hemocromatosis
	Enfermedad de Wilson
	SIDA, Sepsis, lesión renal aguda y síndrome de disfunción multiorgánica
<b>Con niveles elevados de PTH</b>	Resistencia a la PTH
	Déficit de vitamina D/raquitismo vitamina D dependiente
<b>Miscelánea</b>	Síndrome de Hueso hambriento
	Osteoporosis
	Transfusiones y alcalosis
	Pancreatitis

Abreviaturas: PTH, hormona paratiroidea.

En abril de 2020, durante la primera propagación pandémica en Europa, se notificó un caso de hipocalcemia aguda grave en un paciente italiano previamente tiroidectomizado con infección por SARS-CoV-2. Por lo tanto, COVID-19 se sugirió por primera vez como la posible causa precipitante de un hipoparatiroidismo posquirúrgico subclínico<sup>19</sup>.

Curiosamente, estudios previos, realizados en 2003 y 2016 y centrados en emergencias epidémicas pasadas de SARS y Ébola, informaron que la hipocalcemia es una anomalía bioquímica muy prevalente en pacientes afectados<sup>20</sup>.

La hipocalcemia se definió como un nivel de calcio total corregido por albúmina sérica por debajo de 8,8 mg/dl (valores de referencia 8,8-10,5 mg/dl)<sup>20</sup>.

La mayoría de los estudios disponibles evaluaron los niveles de calcio sérico total, ajustados o no por los niveles de albúmina, definiendo hipocalcemia como niveles por debajo de 2,2 mmol/L (8,8 mg/dL) o 2,15 mmol/L (8,6 mg/dL) o 2,12 mmol/L (8,5 mg/dL), reportando una prevalencia de hipocalcemia que oscila entre el 62,6% y el 74,7%<sup>20</sup>. Otros estudios que evaluaron los niveles de calcio sérico ionizado informaron una prevalencia de hipocalcemia superior al 80 %<sup>18</sup>.

Curiosamente, otro estudio informó niveles más bajos de calcio total e ionizado en pacientes positivos para la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-qPCR) en tiempo real de SARS-CoV-2 en hisopos nasofaríngeos en comparación con los ingresados en el servicio de urgencias con los mismos signos y síntomas clínicos y negativos a la RT-qPCR prueba<sup>20</sup>.

Un estudio quiso comprender si la hipocalcemia puede ser una característica específica distintiva de COVID-19 y no solo influenciada por la gravedad de la enfermedad clínica del paciente y la enfermedad inflamatoria concomitante, comparó los niveles de calcio ionizado en pacientes ingresados en su servicio de urgencias durante el mismo período por enfermedad respiratoria aguda<sup>20,21</sup>.

La enfermedad relacionada (CoV) o no (nCoV) con la infección por SARS-CoV-2, se emparejo por edad, sexo y presencia de comorbilidades concomitantes, todos los factores que se sabe que influyen en los resultados de los pacientes con COVID-19, en una base de control de un caso<sup>18</sup>. A pesar de las mismas características clínicas iniciales y parámetros inflamatorios de los dos grupos, encontraron niveles de calcio más bajos en pacientes con CoV en comparación con nCoV con una tasa doble de hipocalcemia<sup>21</sup>.

Otro estudio recopiló datos del análisis de gases en sangre venosa de pacientes ingresados en el servicio de urgencias por enfermedades respiratorias, mostró niveles de calcio ionizado significativamente más bajos en pacientes positivos para SARS-CoV-2 que en pacientes negativos<sup>20</sup>.

## HIPOCALCEMIA ASOCIADA A INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

Las Manifestaciones clínicas de la COVID 19, puede presentarse de muchas formas, esta puede variar desde una clínica asintomática hasta manifestaciones graves que pueden comprometer la vida del paciente. Las formas leves son consideradas de pronóstico favorable, esta se presenta en la mayoría de los pacientes<sup>21</sup>.

Dada a las manifestaciones graves que pueden presentar alguno de los pacientes con COVID 19, es recomendable identificar los predictores tempranos de gravedad, para así poder brindar un manejo oportuno. Por lo que hasta la fecha se ha implementado el análisis exhaustivo y multifactorial de pacientes que ingresan al servicio de urgencias con niveles bajos de calcio<sup>22</sup>.

Además de la relación que se presenta entre la hipocalcemia y las manifestaciones clínicas graves de la COVID 19, también se ha visto una fuerte asociación entre los niveles bajo de calcio y una respuesta inflamatoria más pronunciada en esta misma clase de pacientes<sup>22,23</sup>.

La hipocalcemia era un hallazgo ya informado en pacientes hospitalizados en los departamentos de Medicina Interna, y se encontró que estaba asociada de manera consistente con un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria aguda y mortalidad. Por lo tanto, actualmente no está claro si la hipocalcemia en COVID-19 es solo un marcador de la gravedad de la enfermedad en lugar de una característica específica de la enfermedad. Este tema abierto también impacta en la importancia clínica y pronóstica de este hallazgo bioquímico<sup>24</sup>.

La deficiencia de Vitamina D se considera como una característica típica de los pacientes con COVID-19, pero además se ha observado con frecuencia en una alta prevalencia de fracturas vertebrales, empeoramiento de la insuficiencia respiratoria en los pacientes afectados y una hipocalcemia generalizada con impactos negativos en la gravedad de la enfermedad, lo que sugiere una "fenotipo osteometabólico" emergente en COVID-19<sup>23,24</sup>. Por lo que esto nos pone a plantear si la hipocalcemia está asociada directamente con síntomas respiratorios o es un hallazgo secundario de la deficiencia de vitamina

D lo que ocasiona la insuficiencia respiratoria. Por lo que se necesitan más estudios afirmando estos puntos.

## DISCUSIÓN

El reporte de caso clínico realizado por Edmond et al, afirma contribuye positivamente a este trabajo, al informar sobre una paciente femenina de 81 años, que se presentó al servicio de emergencias, quejándose de fatiga, mialgia y fiebre durante los 2 días anteriores y dificultad para respirar. Su panel metabólico reveló hipocalcemia severa de 4,8 mg/dL, el nivel de calcio corregido en suero se calculó como 5,7 mg/dL. La tomografía computarizada de tórax mostró múltiples opacidades en vidrio esmerilado periféricas y centrales que son una fuerte sugerencia de infección por COVID-19. Por lo tanto, se obtuvo un hisopo nasofaríngeo del paciente para la RT-PCR convencional de coronavirus, ensayo que dio positivo para el virus<sup>25</sup>.

Otro estudio realizado por Januar W, et al. (2021) en el cual realizan una búsqueda bibliográfica sistemática en PubMed, Scopus y Embase con las palabras clave "SARS-CoV-2" OR "COVID-19" OR "2019-nCoV" AND "hipocalcemia" hasta el 10 de diciembre de 2020. En este estudio se identificó 2032 pacientes de 7 estudios, La incidencia de malos resultados en este estudio fue del 26%. El calcio sérico fue más bajo en pacientes con mala evolución. Por lo que se llegó a la conclusión de que la hipocalcemia se asoció con un mal resultado en pacientes con COVID-19<sup>26</sup>.

Estos estudios afirman positivamente este trabajo, al igual que muchos otros, informando sobre el papel que juega el calcio en pacientes con la COVID 19 y una sintomatología grave. En cuanto a las fortalezas de este artículo se resalta la búsqueda detallada y calidad en la selección de artículos a emplearse según su grado de importancia y relevancia. Sin embargo, aún no se conoce con exactitud el mecanismo fisiopatológico por el cual se presenta la hipocalcemia secundaria a la COVID 19, al igual que la asociación que puede presentarse en la hipocalcemia y la insuficiencia respiratoria, por lo que se requieren más estudios para afirmar estos hechos.

## CONCLUSIÓN

La COVID-19 puede presentar diversas manifestaciones clínicas, dentro de estas incluyen las endocrinas. Estas presentan una gran importancia clínica en la actualidad, con el fin de identificar las enfermedades graves y los resultados propios de la enfermedad. Hasta la fecha se sabe que los antecedentes concomitantes o la diabetes mellitus recién diagnosticada y las anomalías del metabolismo de la glucosa, incluido el empeoramiento de la hiperglucemia y la cetosis surgieron rápidamente como una de las afecciones médicas más relevantes que influyen negativamente en el COVID-19.

Existen muchas enfermedades o patologías que pueden estar asociados con los niveles bajos de calcio, dentro de estas podemos encontrar enfermedades genéticas, alteraciones mitocondriales, autoinmune, adquiridas, con niveles elevados de PTH, miscelánea como se evidencia en la **Tabla 1**.

Las manifestaciones clínicas de la COVID 19, puede presentarse de muchas formas, esta puede variar desde una clínica asintomática hasta manifestaciones graves que pueden comprometer la vida del paciente. Las formas leves son consideradas de pronóstico favorable, esta se presenta en la mayoría de los pacientes y presentan niveles de

calcio en la mayoría de las veces normal. En cambio, los pacientes con pronóstico grave se relacionan con niveles de calcio más bajos.

Con este trabajo podemos identificar el posible uso adicional de la hipocalcemia en pacientes que presenten la COVID-19, con el fin de analizar este parámetro bioquímico como un llamado de alerta para brindar una atención integral y oportuna a los pacientes, ya que la hipocalcemia se encontró que estaba asociada de manera bastante consistente con un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria aguda y mortalidad. Especialmente su importancia radica en aquellos pacientes que no presenten patología de base que pueda explicar la posible causas de la hipocalcemia.

## REFERENCIAS

- Biryukov J, Boydston JA, Dunning RA, Yeager JJ, Wood S, Ferris A, et al. SARS-CoV-2 is rapidly inactivated at high temperature. *Environ Chem Lett.* 2021; 19(2): 1773-7. DOI: [10.1007/s10311-021-01187-x](https://doi.org/10.1007/s10311-021-01187-x)
- Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, Harders F, Oude BB, Hakze-van der Honing RW, et al. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(23): 2001005. DOI: [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005)
- Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage - United States, December 29, 2020-January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70(3): 95-99. DOI: [10.15585/mmwr.mm7003e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7003e2)
- Wu K, Werner AP, Moliva JJ, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv.* 2021: 2021.01.25.427948. DOI: [10.1101/2021.01.25.427948](https://doi.org/10.1101/2021.01.25.427948)
- Walensky RP, Walke HT, Fauci AS. SARS-CoV-2 Variants of Concern in the United States-Challenges and Opportunities. *JAMA.* 2021; 325(11): 1037-8. DOI: [10.1001/jama.2021.2294](https://doi.org/10.1001/jama.2021.2294)
- Davies NG, Jarvis CI, CMMID COVID-19 Working Group, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature.* 2021; 593(7858): 270-4. DOI: [10.1038/s41586-021-03426-1](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03426-1)
- Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med.* 2021; 27: 622-5. DOI: [10.1038/s41591-021-01285-x](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01285-x)
- A. Goyal, Anastasopoulou C, Ngu M, Singh S. Hypocalcemia. *Treasure Island: StatPearls Publishing;* 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430912/>
- Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(7): 1583-91. DOI: [10.3201/eid2607.200885](https://doi.org/10.3201/eid2607.200885)
- Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; 224(1): 35-53.e3. DOI: [10.1016/j.ajog.2020.07.049](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049)
- Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020; 213(2): 54-56.e1. DOI: [10.5694/mja2.50674](https://doi.org/10.5694/mja2.50674)
- Shi H, Han X, Zheng C. Evolution of CT manifestations in a patient recovered from 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia in Wuhan, China. *Radiology.* 2020; 295(1): 20. DOI: [10.1148/radiol.2020200269](https://doi.org/10.1148/radiol.2020200269)
- Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* 2020; 295(1): 210-217. DOI: [10.1148/radiol.2020200274](https://doi.org/10.1148/radiol.2020200274)
- Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol.* 2020; 183(5): R133-R147. DOI: [10.1530/EJE-20-0665](https://doi.org/10.1530/EJE-20-0665)
- Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, et al. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated With Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-

- 19 Study. *Diabetes Care.* 2020; 43(10): 2345-8. DOI: [10.2337/dc20-1380](https://doi.org/10.2337/dc20-1380)
- Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28(10): 1195-9. DOI: [10.1002/oby.22831](https://doi.org/10.1002/oby.22831)
- Di Filippo L, Formenti AM, Rovere-Querini P, Carlucci M, Conte C, Ciceri F, et al. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine.* 2020; 68(3): 475-8. DOI: [10.1007/s12020-020-02383-5](https://doi.org/10.1007/s12020-020-02383-5)
- Bossoni S, Chiesa L, Giustina A. Severe hypocalcemia in a thyroidectomized woman with Covid-19 infection. *Endocrine.* 2020; 68(2): 253-4. DOI: [10.1007/s12020-020-02326-0](https://doi.org/10.1007/s12020-020-02326-0)
- Bennouar S, Cherif AB, Kessira A, Bennouar DE, Abdi S. Vitamin D Deficiency and Low Serum Calcium as Predictors of Poor Prognosis in Patients with Severe COVID-19. *J Am Coll Nutr.* 2021; 40(2): 104-10. DOI: [10.1080/07315724.2020.1856013](https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1856013)
- 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(3): e1343-e1353. DOI: [10.1210/clinem/dgaa733](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa733)
- Liu J, Han P, Wu J, Gong J, Tian D. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *J Infect Public Health.* 2020; 13(9): 1224-8. DOI: [10.1016/j.jiph.2020.05.029](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.05.029)
- Pal R, Ram S, Zohmangaihi D, Biswas I, Suri V, Yaddanapudi LN, et al. High Prevalence of Hypocalcemia in Non-severe COVID-19 Patients: A Retrospective Case-Control Study. *Front Med (Lausanne).* 2021; 7: 590805. DOI: [10.3389/fmed.2020.590805](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.590805)
- Sun JK, Zhang WH, Zou L, Liu Y, Li JJ, Kan XH, et al. Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Aging (Albany NY).* 2020; 12(12): 11287-95. DOI: [10.18632/aging.103526](https://doi.org/10.18632/aging.103526)
- Wu Y, Hou B, Liu J, Chen Y, Zhong P. Risk Factors Associated With Long-Term Hospitalization in Patients With COVID-19: A Single-Centered, Retrospective Study. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 315. DOI: [10.3389/fmed.2020.00315](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00315)
- Puca E, Puca E, Pipero P, Kraja H, Como N. Severe hypocalcaemia in a COVID-19 female patient. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2021; 2021(1): 20-0097. DOI: [10.1530/EDM-20-0097](https://doi.org/10.1530/EDM-20-0097)
- Martha JW, Wibowo A, Pranata R. Hypocalcemia is associated with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2021; 15(1): 337-42. DOI: [10.1016/j.dsx.2021.01.003](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.01.003)

## FINANCIAMIENTO

Las y los autores declararon que no se recibió apoyo financiero de personas físicas ni morales para la planeación, desarrollo y/o publicación de este trabajo.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Las y los autores declararon que no tienen conflictos de interés.