



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”  
MEDICINA INTERNA**

***“Prevalencia de deficiencia de vitamina D y asociación con severidad  
en sujetos con Neumonía adquirida en la comunidad, Neumonía  
asociada a cuidados de la salud y Neumonía nosocomial”.***

**T E S I S D E P O S G R A D O**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A:**

**DR. DIEGO LÓPEZ MACÍAS**  
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA

**ASESOR DE TESIS:**

**M. en C. ROGELIO ZAPATA ARENAS**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA,  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO « DR. EDUARDO LICEAGA »

**Facultad de Medicina**



**DR. ANTONIO CRUZ ESTRDA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Julio de 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>1</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>2</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES</b>	<b>5</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>17</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>18</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>18</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>18</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>19</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>20</b>
<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>20</b>
<b>POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>	<b>20</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN</b>	<b>20</b>
<b>VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN</b>	<b>22</b>
<b>RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>	<b>27</b>
<b>IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO</b>	<b>28</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>29</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>39</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>40</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>41</b>

## LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 1. Frecuencia de comorbilidades en sujetos con neumonía.....</i>	<i>29</i>
<i>Tabla 2. Características bioquímicas en sujetos con neumonía.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabla 3. Características del funcionamiento hepático en sujetos con neumonía</i>	<i>31</i>
<i>Tabla 4. Características gasométricas en sujetos con neumonía.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabla 5. Características ctométricas en sujetos con neumonía.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabla 6. Marcadores de inflamación en sujetos con neumonía.....</i>	<i>34</i>
<i>Tabla 7. Características clínicas en sujetos con neumonía.....</i>	<i>34</i>
<i>Tabla 8. Escalas de severidad en sujetos con neumonía.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabla 9. Prevalencia de insuficiencia de vitamina D en sujetos con neumonía... </i>	<i>36</i>
<i>Tabla 10 Asociación de deficiencia vitamina D en sujetos con neumonía.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabla 11. Asociación de vitamina D y PSI en sujetos con neumonía.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabla 12. Asociación de vitamina D y CURB-65 en sujetos con neumonía.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabla 13. Asociación de vitamina D y escalas de severidad en sujetos con neumonía.....</i>	<i>38</i>

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi familia, por el apoyo incondicional que han tenido a lo largo de mi vida. Por enseñarme a levantarme cuando he caído y por todos los años de educación que me han brindado.*

*A Daniela, por su amistad y amor, y por no permitirme claudicar durante estos años en esto llamado Medicina.*

*A mi asesor metodológico por su apoyo y optimismo durante este trabajo de tesis.*

*A mis compañeros y colegas, por la empatía de vivir esta experiencia llamada residencia*

*Al Hospital General de México y sus pacientes, quienes me han dado la oportunidad de aprender de la medicina.*

## ***ABREVIATURAS***

**APACHE II:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

**CURB-65 :** Confusion, Urea, Respiratory Rate, Blood Pressure y 65 years

**NAC:** Neumonía adquirida en la comunidad

**NACS:** Neumonía asociada a cuidados de la salud

**NN:** Neumonía nosocomial

**PCR:** Proteína C reactiva

**SOFA:** Sequential Organ Assessment Failure

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** En México, en el año 2010, la neumonía y bronconeumonía representó el 16º lugar de las causas de morbilidad nacional, con una tasa de 144.50 por 100,000 habitantes, siendo más frecuente en hombres (50.46% del total de los casos). Se han descrito múltiples factores de riesgo que modifican la morbimortalidad en pacientes con NAC, NACS y NN. Entre ellos destacan la edad, el hematocrito, uso de esteroides, infecciones agregadas, comorbilidades y puntuaciones altas en las escalas de severidad. Para determinar la severidad de NAC se emplean escalas como PSI y CURB-65 y para la severidad de NAC y NN se utiliza el APACHE II y SOFA. La albúmina sérica y la PCR son proteínas asociadas a mal pronóstico en pacientes en estado crítico y también a mayor mortalidad. Así mismo, la vitamina D sérica se ha identificado como inmunomodulador, que favorece la respuesta inmune disminuyendo la gravedad de procesos infecciosos agudos. La deficiencia de vitamina D podría ser un factor de mal pronóstico en los pacientes con NAC, NACS y NN, aumentando el riesgo de complicaciones, ingreso a unidad de cuidados intensivos y mortalidad.

El presente estudio pretende determinar la utilidad predictora de los niveles de albúmina sérica, PCR y vitamina D en pacientes con NAC, NACS y NN y su correlación con escalas de severidad, CURB-65, PSI, APACHE II y SOFA

**JUSTIFICACIÓN:** Se desconoce el impacto de estos tres marcadores séricos y su correlación con índices de severidad en NAC, NACS y NN. Por lo que este estudio pretende determinar la utilidad predictora sobre estos marcadores y su correlación con severidad

**OBJETIVOS:** Determinar la correlación de albumina sérica, PCR y vitamina D con índices de severidad CURB-65, PSI, APACHE II y SOFA en pacientes con NAC, NACS y NN

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se analizaron parámetros bioquímicos, gasométricos, citométricos y marcadores de inflamación en 36 pacientes con diagnóstico de NAC, NACS o NN del servicio de Medicina interna y urgencias médicas. Se correlacionó los parámetros bioquímicos, gasométricos, perfil hepático, citométrico, y marcadores de inflamación de acuerdo a los grupos de neumonía. Se calculó la ANOVA para comparar las medias con los parámetros de interés. No hubo diferencias en los parámetros bioquímicos, gasométricos, clínicos en los grupos de neumonía. No se encontró correlación entre los grupos de riesgo de severidad de neumonía y los marcadores de inflamación. Se encontró una mayor frecuencia en los niveles de leucocitos, neutrofilos, hemoglobina, hematocrito y procalcitonina en el grupo de NAC, pero sin diferencia estadísticamente significativa. La deficiencia de vitamina D se encontró en un 86.1% e insuficiencia en un 8.3%.

**CONCLUSIÓN:** La deficiencia e insuficiencia de vitamina D en neumonía tiene mayor prevalencia que en estudios previamente reportados. Su asociación con escalas de severidad no fue posible determinarla por este método.



## INTRODUCCIÓN

### **Estadísticas regionales y globales**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) como una infección pulmonar provocada por una gran variedad de microorganismos adquiridos fuera del ámbito hospitalario y que determinan la inflamación del parénquima pulmonar y de los espacios alveolares; es una patología que se desarrolla en personas no hospitalizadas o en pacientes hospitalizados que presentan esta infección aguda en las 24 a 48 horas después de su hospitalización <sup>(1)</sup>.

Constituye un problema de salud mundial. Según la OMS, las infecciones de vías respiratorias bajas ocasionaron el 6.1% del total de muertes en el año 2008, colocándola en el tercer lugar como causa de muerte después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad vascular cerebral. En países de medianos recursos, ocasionó el 5.4% del total de muertes, colocándola en el 4º lugar. La tasa global de NAC varía de 8 a 15 por 1,000 personas por año. En general, hay una variación estacional con mayor incidencia de casos durante los meses de invierno, y es más frecuente en hombres que en mujeres; así mismo, los niños y los adultos mayores padecen esta enfermedad de forma desproporcionada <sup>(2)</sup>.

La mortalidad varía entre 1% al 5% de los pacientes ambulatorios, 7% al 14% en pacientes hospitalizados y 34% al 50% en aquellos en una unidad de cuidados intensivos, especialmente en aquellos pacientes que necesitan ventilación asistida. La mortalidad a mediano y largo plazo es elevada, con cifras del 8%, 21% y 36% a los 90 días, al año y a los 5 años, respectivamente <sup>(3)</sup>.

En México, en el año 2010, se reportaron 156,636 casos de neumonía y bronconeumonía, con una tasa de 144.50 por 100,000 habitantes, ubicándola en el lugar 16 de las causas de morbilidad nacional, discretamente más frecuente en hombres, con 79,041 casos que corresponde al 50.46% del total de los mismos <sup>(4)</sup>. Durante el año 2008, se registraron 15,096 casos de defunciones por neumonía (2.8% del total de defunciones), con una tasa de 14.2 casos por 100,000 habitantes, colocándola en el noveno lugar de todas las causas de mortalidad para ese año <sup>(5)</sup>.

La neumonía nosocomial se define como la infección del parénquima pulmonar después de 48h del ingreso hospitalario. Es la segunda causa más común de infección nosocomial en los Estados Unidos y se asocia con mayor morbilidad y mortalidad. Incrementa la estancia hospitalaria por un promedio de 7 a 9 días y excede el costo de hasta \$40,000 dólares por paciente. Tiene una tasa de hospitalización de 5 a 10 casos por 100,000 admisiones hospitalarias. Se asocia a tasas de mortalidad de hasta el 33% y el 50% <sup>(6)</sup>

Un estudio realizado en el servicio de Medicina Interna de un Hospital de Puebla, México, la NN correspondió un 16% del total de infecciones nosocomiales, con una tasa de incidencia acumulada de 2.8 por cada 100 egresos y mortalidad del 51%.

(7)

Los criterios que definen a la Neumonía asociada a cuidados de la Salud son pacientes con  $\geq 1$  factor de riesgo para infección causado por bacterias multi-fármaco resistente. Los criterios son: 1) hospitalización por  $\geq 2$  días en un centro de cuidado dentro de 90 días previos a la infección, 2) Residente en casas con cuidados de enfermería, 3) terapia antibiótica, quimioterapia, o cuidados de herida dentro de 30 días previos a la infección actual, 4) Tratamiento con hemodiálisis, 5) Terapia de infusión en casa o cuidados de herida en casa, 6) Familiares infectados con alguna bacteria multirresistente (6)

### **Factores pronósticos de Neumonía Adquirida en la Comunidad**

Se han descrito múltiples factores de riesgo que modifican la morbi-mortalidad. De acuerdo a diversos estudios observacionales, la edad, las comorbilidades (8-12) y las categorías de riesgo elevado de PSI se han asociado a mayor riesgo de mortalidad en adultos hospitalizados por NAC en el seguimiento a mediano plazo. En el estudio de Brancati *et al.* (9), en una cohorte de 141 pacientes hospitalizados por NAC encontraron que las comorbilidades y el hematocrito menor de 35% se asociaron a mayor mortalidad en el seguimiento a dos años. Hedlund *et al.* (8), determinaron que el uso de corticoesteroides sistémicos y la presencia de

neoplasia se asociaron a mayor mortalidad en un seguimiento a dos años y medio; mientras que la hipoalbuminemia y la colonización por bacilos gramnegativos se asoció a mayor riesgo de muerte por neumonía. Mortensen *et al.* <sup>(13)</sup>, en una cohorte prospectiva destacaron la capacidad de PSI para predecir el riesgo de muerte en el seguimiento a largo plazo (6 años); lo cual es explicable por la importancia de la edad y las comorbilidades en el diseño de este índice.

En el estudio de Kaplan *et al.* <sup>(14)</sup>, en la cohorte de 158,960 pacientes adultos mayores de 65 años hospitalizados por NAC encontraron una mortalidad de 33,6% en el seguimiento a 1 año y los principales factores de riesgo asociados a muerte en el seguimiento a mediano plazo fueron la edad, presencia de comorbilidad, sexo masculino y raza negra.

### **Factores de riesgo y mortalidad en Neumonía nosocomial**

En el estudio de Alp *et al.* <sup>(15)</sup> la incidencia de neumonia nosocomial fue de 6.8% de todos los pacientes ingresados a terapia intensiva, y de acuerdo al análisis multivariado los siguientes fueron factores de riesgo independientes para NN: escala APACHE II, coma, hipoalbuminemia, ventilación mecánica, traqueostomía y presencia de sonda nasogastrica. Otros factores de riesgo para adquirir NN son insuficiencia renal crónica y hospitalización durante un mes previo <sup>(16)</sup>

La NN tiene una tasa de mortalidad del 30% al 70% con un estimado de tasa atribuible de mortalidad de neumonía del 27% al 50 <sup>(6)</sup>

### **Escalas de predicción de severidad de Neumonía Adquirida en la Comunidad**

Diversas escalas pueden predecir la severidad de la enfermedad y determinar si un paciente con NAC puede ser manejado de forma ambulatoria, requiere hospitalización o admisión a unidad de cuidados intensivos (UCI). Existen varios instrumentos validados como el Índice de Severidad de Neumonía (PSI, por sus siglas en inglés), CURB-65 y SMART-COP. En un estudio reciente se encontró que PSI es más sensible que CURB-65 y SMART-COP para determinar que pacientes requieren UCI. La decisión de hospitalizar un paciente depende del juicio del médico tratante y otros factores que son considerados en los escalas de severidad <sup>(18)</sup>.

### **Factores pronósticos en Neumonía Asociada a Cuidados de la Salud y Neumonía Nosocomial**

En un estudio realizado de casos y controles por Sopena *et al.*, se evaluaron a 119 pacientes con NN y 223 controles, con la finalidad de identificar los factores de riesgo para desarrollar la infección. La incidencia de NN afuera de UCI fue de 2.45 casos por 1000 egresos hospitalarios y los factores de riesgo fueron desnutrición, insuficiencia renal crónica, anemia, disminución del estado de

consciencia, índice de Comorbilidad de Charleston  $\geq 3$ , hospitalización previa y cirugía torácica <sup>(16)</sup>

## **Escalas de predicción de severidad de Neumonía Asociada a Cuidados de la Salud y Neumonía Nosocomial**

Actualmente, no existe un sistema de escalas en pacientes con NACS y NN como lo es el PSI para NAC, esto es debido a que en los estudios clínicos se han reclutado cohorte de pacientes muy heterogéneos, con riesgos de mortalidad variables, por lo que se han utilizado sustitutos de medidores de severidad como la Escala de Fisiología Aguda y Evaluación de Salud Crónica (APACHE II, por sus siglas en ingles) y como medida de severidad global de la enfermedad la escala de Evaluación Secuencial de Falla Orgánica (SOFA, por sus siglas en ingles) <sup>(18)</sup>

## **Biomarcadores en neumonía**

Diversos biomarcadores se han asociados al desenlace de NAC, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), interleucina 6, proteína C reactiva, albúmina sérica, procalcitonina y dímero D. <sup>(19,20,21,22,23)</sup>

### **1. Albúmina sérica**

La albúmina sérica ha sido propuesta como predictor confiable de desenlace en enfermedades infecciosas. Niveles bajos de albúmina sérica están asociados a mayor morbi-mortalidad en varias enfermedades <sup>(24)</sup>

El mecanismo preciso del efecto protector de la albúmina es desconocido en humanos; sin embargo, en modelos animales funciona como antioxidante mejorando la hiporreactividad arterial en endotoxemia, reduciendo la lesión por isquemia-reperfusión y aumentando los efecto antiinflamatorios <sup>(25,26,27,28,29)</sup>.

En un estudio realizado por Lee *et al.* en el 2010, se demostró que el nivel sérico de albúmina y proteína C reactiva se asociaron a mortalidad a los 28 días en pacientes con NAC. Se demostró también que agregar nivel sérico de albúmina y proteína C reactiva a PSI mejoraba el nivel predictivo para mortalidad de ésta, sin embargo, para mejorar el nivel predictivo para necesidad de ingreso a UCI, sólo el nivel sérico de albumina, la ventilación mecánica y el uso de vasopresores fueron estadísticamente significativos, no así la proteína C reactiva. <sup>(30)</sup>

## 2. Proteína C Reactiva

La medición de PCR es una prueba comúnmente utilizada en pacientes hospitalizados como reactante de fase aguda. Es una variable que se considera factor pronóstico. <sup>(19)</sup>.

Guertler *et al.* <sup>(31)</sup>, observaron que la ausencia de fiebre, escalofríos y la proteína C reactiva sérica baja se asociaron a mayor riesgo de mortalidad en el seguimiento a mediano plazo. Según lo anterior, aparentemente algunos pacientes con NAC no son capaces de montar una respuesta inmune normal, lo cual los predispone a una mayor morbi-mortalidad a mediano plazo.

La PCR se ha utilizado en diversos estudios como biomarcador en infecciones respiratorias bajas. Es un marcador independiente de gravedad en NAC, con un corte de  $<100\text{mg/L}$  se reduce la mortalidad a los 30 días, necesidad de ventilación mecánica, apoyo inotrópico/vasopresor y complicaciones de neumonía (absceso, empiema) <sup>(32)</sup>. En 2010, Lee *et al.* <sup>(30)</sup>, demostraron que la albúmina  $\geq 3.3\text{ mg/dl}$  y la PCR  $\geq 14.3\text{ mg/dl}$  se asocia a disminución de la mortalidad a 28 días en pacientes con NAC.

### 3. Vitamina D

Hay evidencia que demuestra los efectos inmunomoduladores favorables de la vitamina D <sup>(33)</sup>. El estudio pionero fue realizado por Rook *et al.* y Crowle *et al.* en 1980 quienes demostraron que la vitamina D aumentaba la actividad bactericida de los macrófagos contra *Mycobacterium tuberculosis* <sup>(34,35)</sup>. Estudios observacionales han relacionado a la vitamina D con enfermedades infecciosas; esta asociación está demostrada por la presencia del receptor de vitamina D y CYP27B1 en las células responsables de la respuesta inmune. <sup>(36)</sup>

En un análisis de encuesta de salud de Norteamérica (NHANES, por sus siglas en inglés) se observó una relación inversa entre niveles séricos de vitamina D y todas las causas de mortalidad, sin embargo, si este fenómeno es por asociación causal aún no se ha determinado <sup>(37)</sup>.



La principal forma circulante de vitamina D, 25-hidroxivitamina D, 25(OH)D, y su forma activa, 1,25-dihidroxivitamina D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, fueron identificadas originalmente como importantes hormonas relacionadas con el metabolismo del calcio y salud ósea, sin embargo, desde aproximadamente hace 20 años se ha estudiado el papel de la 25(OH)D en la función endotelial, proliferación celular e inmunidad. El receptor de vitamina D (VRD) se encuentra en todas las células incluyendo las de la inmunidad. Responde a 1,25(OH)<sub>2</sub>D y regula catelicidina y beta defensina, que son péptidos antimicrobianos <sup>(33)</sup>. En modelos animales, la vitamina D modula citocinas en enfermedades autoinmunes limitando la producción excesiva de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 12, como consecuencia suprimiendo la inflamación. <sup>(38,39)</sup>

### **Vitamina D e infecciones**

La deficiencia de vitamina D es común en pacientes admitidos en los servicios de urgencias y unidades de cuidados intensivos. Se ha observado que pacientes con niveles séricos bajos de vitamina D tienen estancia hospitalaria prolongada y tienen mayor riesgo de infecciones nosocomiales, incluyendo bacteremia e infecciones respiratorias, sin embargo, la relación de niveles séricos bajos de vitamina D y aumento de mortalidad no ha sido bien descrita. Se necesitan estudios mejor estructurados para determinar esta relación <sup>(40)</sup>.

Es razonable pensar que si los niveles bajos de vitamina D aumentará el riesgo de infecciones, por lo que el uso de suplementos debería proveer protección frente a

infecciones y ayudar en el alivio de los síntomas, sin embargo, la evidencia es controversial <sup>(41,42)</sup>.

Un meta-análisis realizado por Jolliffe *et al.* evaluó el papel de la vitamina D en la prevención de infecciones respiratorias encontrando resultados conflictivos en los ensayos clínicos analizados, por lo que es necesario realizar estudios más grandes en poblaciones de alta prevalencia de deficiencia de vitamina D para identificar el efecto <sup>(39)</sup>. Una estrategia adecuada sería mantener un nivel sérico de vitamina D entre 30-40ng/ml para favorecer la respuesta del sistema inmune y, por lo tanto, favorecer la eliminación de bacterias <sup>(43)</sup>.

### **Medición e interpretación de vitamina D**

En Estados Unidos de América, el 32% de la población estadounidense tiene niveles de 25(OH) D <50nmol/L y 77% tienen niveles <75nmol/L. Aún en personas sanas con adecuada exposición a la luz solar, algunos sujetos son incapaces de tener niveles séricos en rango de suficiencia de vitamina D. El método más frecuentemente usado para la medición de vitamina D es mediante la determinación de 25 hidroxivitamina D, sin embargo, este resultado no siempre refleja el nivel sérico de la forma activa de la vitamina, que es la 1,25 dihidroxivitamina D <sup>(31)</sup>.

En nuestro país, en la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) 2006 se evaluó el nivel de vitamina D en niños mexicanos de edad preescolar (2 a 5 años) y escolar (6 a 12 años), y se determinó que 54% de los niños de edad preescolar y 28% en edad escolar tenían vitamina D sérica por debajo del punto de corte de normalidad. En cambio, en pacientes adultos mexicanos se desconoce la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D <sup>(44)</sup>. No existe una definición para determinar el nivel adecuado de vitamina D. En el año 2011 la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinólogos sugirió como definición de deficiencia de vitamina D como 25(OH)D <20ng/ml, insuficiencia de 21-29ng/ml y suficiencia entre 30-100ng/ml <sup>(45)</sup>.

### **Técnica de medición de Vitamina D**

Existen diversos métodos para la medición de vitamina D, entre ellos se encuentran el inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (EQLIA) que utiliza un anticuerpo policlonal dirigido contra la 25(OH) D. Es un método competitivo con duración total de 18 minutos, otro es el radio-inmunoensayo (RIE) que mide 25(OH)D, 1,25(OH)D<sub>2</sub> y otros metabolitos asociados a la vitamina D en un procedimiento bifásico; la primera fase consistente en extraer rápidamente 25(OH)D y otros metabolitos hidroxilados de suero o plasma con acetonitrilo, y en la segunda fase la muestra extraída se somete a un RIE competitivo en fase líquida. En un estudio realizado por Saavedra *et al* <sup>(46)</sup>, en el que se comparó EQLIA con RIE se observó que ambos métodos son útiles y comparables en aquellos

pacientes que no reciben ninguna suplementación con Vitamina D, no así cuando son suplementados.

Desde el punto de vista analítico, se deberá usar aquel método que tenga una especificidad definida, por ejemplo, que mida correctamente la 25(OH)D , reservorio, y la forma activa, la 1,25 (OH) D<sub>2</sub> , y que esté calibrado frente un método considerado de referencia, como es el caso del EQLIA. Pero este método solo sería útil para el diagnóstico de deficiencia y en el seguimiento de aquellos pacientes suplementados con 25 (OH)D y no para los suplementados con 1,25 (OH)D<sub>2</sub>. Por otro lado el RIE es un método ampliamente difundido en nuestro medio, empleado para el diagnóstico de deficiencias y el seguimiento de pacientes suplementados con 25 (OH)D o 1,25 (OH).

Los pre-analíticos que condicionan la medición de 25(OH) vitamina D son:

a) Tipo de muestra:

- 1) Suero: es la muestra preferida, recogida en tubos estándar o en tubos conteniendo gel de separación.
- 2) Plasma: también resultan satisfactorias las muestras de plasma obtenido con EDTA tripotásico y Heparina de Litio.

b) Estabilidad: La 25(OH) D tanto en muestra de suero como de plasma tiene una estabilidad de 8 horas a temperatura de 18 a 25° C, más de 2 semanas a 30° C.

## **Justificación**

La albúmina sérica y la PCR son proteínas asociadas a mal pronóstico en pacientes en estado crítico y mayor mortalidad. La vitamina D sérica se ha identificado como un inmunomodulador debido a que participa en la regulación de citocinas proinflamatorias, catelicidina y beta defensina (péptidos antimicrobianos) en la respuesta inmune ante infecciones. Se ha descrito que su deficiencia puede ser un factor de riesgo que aumenta la gravedad del proceso infeccioso.

Tomando en cuenta el papel que desempeña la vitamina D en la respuesta inmune, su deficiencia podría ser un factor de mal pronóstico en los pacientes con NAC, NACS y NN, aumentando el riesgo de complicaciones, ingreso a UCI y mortalidad.

El presente estudio pretende determinar la correlación entre albúmina, proteína C reactiva y vitamina D con las escalas de severidad de Neumonía (CURB 65, PSI, APACHE II y SOFA) en pacientes con neumonía del Hospital General de México.

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

- Determinar la utilidad clínica de la albúmina sérica, proteína C reactiva y vitamina D como factores predictores de severidad en NAC, NACS y NN y su correlación con los puntajes de severidad CURB-65, PSI, SOFA y APACHE II en los pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna y Urgencias del Hospital General de México.

### **Objetivos Específicos**

- Determinar la correlación entre los niveles séricos de albumina sérica en pacientes con NAC y su puntaje del CURB-65 y PSI
- Determinar la correlación entre los niveles séricos de proteína C reactiva en pacientes con NAC y su puntaje del CURB-65 y PSI
- Determinar la correlación entre los niveles séricos de Vitamina D en pacientes con NAC y su puntaje del CURB-65 y PSI
- Determinar la correlación entre los niveles séricos de albumina sérica en pacientes con NACS y NN su puntaje del APACHE II y SOFA
- Determinar la correlación entre los niveles séricos de proteína C reactiva en pacientes con NACS y NN su puntaje del APACHE II y SOFA
- Determinar la correlación entre los niveles séricos de Vitamina D en pacientes con NACS y NN su puntaje del APACHE II y SOFA

## ***Hipótesis***

- Si los niveles de albumina sérica y vitamina D se encuentran disminuidos entonces se correlacionará de manera inversa con el puntaje de CURB-65 y PSI en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad
- Si los niveles de proteína C reactiva se encuentran elevados entonces se correlacionará de manera proporcional al puntaje de CURB-65 y PSI en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad
- Si los niveles de albumina sérica y vitamina D se encuentran disminuidos entonces se correlacionará de manera inversa con el puntaje de APACHE II y SOFA en pacientes con neumonía asociada a cuidados de la salud y neumonía nosocomial
- Si los niveles de proteína C reactiva se encuentran elevados entonces se correlacionará de manera proporcional al puntaje de APACHE II y SOFA en pacientes con neumonía asociada a cuidados de la salud y neumonía nosocomial

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***Tipo de estudio***

El presente estudio es de tipo transversal, observacional, analítico y prospectivo.

Los pacientes serán reclutados de la consulta externa y hospitalización del servicio de Medicina Interna y Urgencias.

### ***Población en estudio y tamaño de la muestra***

Se estudiarán a los pacientes que se encuentren hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Urgencias del Hospital General de México que cumplan con los criterios especificados: pacientes de 18 a 75 años de edad en quienes se integre el diagnóstico clínico y radiográfico de Neumonía Adquirida en la Comunidad, Neumonía asociada a cuidados de la salud y neumonía nosocomial. El tamaño de la muestra se calculó mediante la fórmula de correlación obteniéndose una población de 30 por grupo.

### ***Criterios de inclusión, exclusión y eliminación***

#### **Criterios de inclusión**

- 1) Firmar libremente el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de México, que está acorde a las buenas prácticas clínicas.
- 2) Cualquier género.



3) Edad entre 18 y 75 años.

4) Pacientes en quienes se integre:

4.1 Diagnóstico clínico de NAC: tos o producción de esputo purulento o auscultación patológica (estertores crepitantes) o fiebre

4.2 Diagnóstico radiográfico de NAC: infiltrado en radiografía de tórax y/o broncograma aéreo.

4.3 Criterios Diagnósticos de NACS: presentar  $\geq 1$  factor de riesgo para infección causado por bacterias multi-fármaco resistente: 1) hospitalización por  $\geq 2$  días en un centro de cuidado dentro de 90 días previos a la infección, 2) Residente en casas con cuidados de enfermería, 3) terapia antibiótica, quimioterapia, o cuidados de herida dentro de 30 días previos a la infección actual, 4) Tratamiento con hemodiálisis, 5) Terapia de infusión en casa o cuidados de herida en casa, 6) Familiares infectados con alguna bacteria multirresistente

4.4 Criterio diagnóstico de NN: Cuadro clínico de neumonía que ocurre posterior a las 48h después de la admisión hospitalaria

### **Criterios de exclusión**

1) Hombres o mujeres con historia de osteopenia.

2) Hombres o mujeres con historia de osteoporosis.

3) Hombres o mujeres con historia de insuficiencia renal crónica.

- 4) Hombres o mujeres con historia de Hemofilia.
- 5) Hombres o mujeres de raza caucásica.
- 6) No haber ingerido suplementos alimenticios y/o complementos de calcio en los últimos 6 meses.
- 7) No haber ingerido ningún tipo de alimento, agua o alcohol 8 horas previas a la toma de estudios.
- 8) No haber realizado ejercicio 24 horas previas a la toma de estudios.
- 9) Participación en cualquier tratamiento en investigación dentro del último mes antes de firmar el consentimiento informado.
- 10) Cualquier condición clínica que, en opinión del investigador, podría interferir con el cumplimiento del protocolo.

#### **Criterios de eliminación**

- 1) No aplica para el presente estudio

#### **Criterios de rescate**

- 1) No es necesario.

#### ***Variables y escalas de medición***

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Unidad</b>	<b>Definición operacional</b>
Proteína C reactiva	Cuantitativa continua	mg/dl	Proteína de fase aguda
Vitamina D	Cuantitativa continua	ng/ml	Heterolípido insaponificable del grupo de los esteroides esencial para mantener el metabolismo del calcio y cumplir funciones inmunomoduladoras

Talla	Cuantitativa continua	Cm	Longitud del Cuerpo del sujeto.
Peso	Cuantitativa continua	Kg	Fuerza de gravedad que actúa sobre el cuerpo del sujeto sobre un punto de apoyo.
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>	Índice de masa corporal: kg/m <sup>2</sup>
Edad	Cuantitativa continua	Años	Tiempo que ha vivido una persona
Residencia	Cuantitativa continua	NA	Lugar en que se reside
Neoplasia	Cuantitativa continua	NA	Formación de células y tejidos independientes de los controles reguladores del organismo; puede ser benigna o maligna, según la capacidad metastásica
Hepatopatía	Cuantitativa continua	NA	Enfermedades relacionadas al hígado
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	Cuantitativa continua	Escala de NYHA	Síndrome clínico que deriva de la disfunción ventricular, caracterizado por signos y síntomas de retención hídrica intravascular e intersticial; así como signos de inadecuada perfusión de tejidos
Accidente cerebrovascular	Cuantitativa continua	NA	Síndrome clínico caracterizado por déficit neurológico con duración de más de 24 horas, secundario a un evento isquémico o hemorrágico en la masa encefálica
Nefropatía	Cuantitativa continua	Estadios de KDIGO	Presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud

Estado mental	Cuantitativa continua	NA	Condición general de funcionamiento del proceso mental y la conducta
Frecuencia respiratoria	Cuantitativa continua	Número de movimientos respiratorios por minuto	Número de respiraciones que efectúa un ser vivo en un lapso de tiempo
Presión arterial sistémica sistólica	Cuantitativa continua	mmHg	Fuerza que ejerce la sangre sobre la pared de los vasos sanguíneos arteriales durante la sístole ventricular
Temperatura	Cuantitativa continua	Grados centígrados	Grado o nivel térmico de los cuerpos o del ambiente
Frecuencia cardiaca	Cuantitativa continua	Número de latidos por minuto	Número de sístoles que efectúa el corazón en un lapso de tiempo
pH	Cuantitativa continua	moles/litro	Logaritmo negativo de la concentración de iones hidrógeno en la sangre (expresada en moles por litro).
Presión arterial de Oxígeno	Cuantitativa continua	mmHg	Presión parcial de oxígeno en sangre arterial
Saturación arterial de Oxígeno	Cuantitativa continua	%	Nivel de oxígeno llevado por los glóbulos rojos de la sangre a través de las arterias y entregado a los órganos
Presión arterial de CO <sub>2</sub>	Cuantitativa continua	mmHg	Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial
HCO <sub>3</sub>	Cuantitativa continua	mmol/l	Concentración de anión bicarbonato que existe en sangre arterial
Gap	Cuantitativa continua	3.9	Diferencia de cationes y aniones medidos en sangre arterial

FiO2	Cuantitativa continua	%	Concentración o proporción de oxígeno en la mezcla del aire inspirado
BEb	Cuantitativa continua	mmol/l	Cantidad de base requerida para volver el pH de la sangre de un individuo al valor normal
Glucosa	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de glucosa
Nitrógeno Ureico en Sangre	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de nitrógeno ureico en sangre
Albúmina	Cuantitativa continua	g/dl	Concentración sérica de albúmina
Urea	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica urea
Creatinina	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica creatinina
Colesterol total	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica colesterol
Triglicéridos	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica triglicéridos
LDL	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica colesterol de baja densidad
HDL	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica colesterol de alta densidad
Leucocitos totales	Cuantitativa continua	10 <sup>3</sup> /mcl	Número de células blancas totales en unidad de volumen.
Neutrófilos totales	Cuantitativa continua	10 <sup>3</sup> /mcl	Número de neutrófilos totales en unidad de volumen
Linfocitos totales	Cuantitativa continua	10 <sup>3</sup> /mcl	Número de linfocitos totales en unidad de volumen
Plaquetas	Cuantitativa continua	10 <sup>3</sup> /mcl	Número de plaquetas totales en unidad de volumen

Eritrocitos	Cuantitativa continua	10 <sup>3</sup> /mcl	Número de eritrocitos totales en unidad de volumen
Hematocrito	Cuantitativa continua	%	Porcentaje del volumen total de la sangre compuesta por glóbulos rojos
PCR	Cuantitativa continua	mg/L	Concentración de proteína C reactiva en unidad de volumen.
Na <sup>+</sup>	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion Na en unidad de volumen de suero.
K <sup>+</sup>	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion potasio en unidad de volumen de suero.
Cl <sup>-</sup>	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion Cloro en unidad de volumen de suero.
Mg <sup>++</sup>	Cuantitativa continua	mg/dL	Concentración del ion Magnesio en unidad de volumen de suero.
Ca <sup>++</sup>	Cuantitativa continua	mg/dL	Concentración del ion calcio en unidad de volumen de suero.
Radiografía de tórax	Cualitativa nominal	Sí/No	Método de imagen no invasivo útil para realizar diagnóstico de neumonía por presencia de infiltrado con broncograma aéreo
Clínica de NAC	Cualitativa nominal	Sí/No	Presencia de tos con o sin producción de esputo purulento o auscultación patológica (estertores crepitantes o fiebre)
Clinica de NACS	Cualitativa nominal	Sí/No	Presencia de tos con o sin producción de esputo purulento o auscultación patológica (estertores crepitantes o fiebre)

Clínica de NN	Cualitativa nominal	Sí/No	Presencia de tos con o sin producción de esputo purulento o auscultación patológica (estertores crepitantes o fiebre)
---------------	---------------------	-------	---

### ***Recolección de datos y análisis de los resultados***

Se les invitó a participar mediante entrevista y consentimiento informado. Si el candidato fue apto:

Se realizó evaluación de los criterios de selección o exclusión. Se realiza explicación y firma de la carta de consentimiento informado por parte de los voluntarios, previa explicación de los objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios del estudio, así como de las aclaraciones de dudas. Firma de dos testigos ajenos al personal del estudio. Se explicarán los procedimientos de los distintos estudios a realizar. Se resolverán dudas. A los aceptantes se le realizará historia clínica y examen físico para determinar posibles alteraciones preexistentes y verificar concordancias con la lista de criterios de elegibilidad para el estudio. Dentro del examen físico se registró: peso, estatura, índice de masa corporal, presión arterial y cálculos de demás variables anotadas en tabla de variables.

- Toma de paraclínicos:
  - Exámenes sanguíneos séricos y celulares:
    - Marcadores de inflamación celulares y químicos (citometría hemática con diferencial; química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático incluyendo albúmina, electrolitos séricos, gasometría arterial, proteína C reactiva)

- Vitamina D en su forma 25 hidroxicolecalciferol

### **Estudios de laboratorio**

La biometría hemática completa se hará en un analizador de hematología LH750 de Beckman Coulter. La química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, LDL, bilirrubina total, bilirrubina directa e indirecta, AST/TGO, ALT/TGP, GGT) se realizarán en un autoanalizador Synchron LX20 plus Beckman Coulter. Los electrolitos séricos (Na, K, Cl, P, Mg) se realizarán en un autoanalizador Synchron LX20 plus Beckman Coulter. La gasometría arterial (pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, lactato, HCO<sub>3</sub>, BE, BEf, gap) se realizará en un autoanalizador Critical Care Xpress Stat Profile.

La determinación de vitamina D en su forma 25 hidroxicolecalciferol se realizará mediante electroquimioluminiscencia.

### **Implicaciones éticas del estudio**

El estudio fue revisado y aceptado por el Comité de Etica, realizado con buena practica clínica y de acuerdo a los principios éticos del la declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente previo a la toma de muestra sanguínea.



## RESULTADOS

Se reclutaron 40 pacientes con diagnóstico de NAC, NACS y NN, de los cuales 36 tuvieron información completa de los parámetros de laboratorio necesarios para el análisis. El género más común fue mujeres (52.8%) y la comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial sistémica (72.2%) **Tabla 1.**

<b>Tabla 1. Frecuencia de comorbilidades en sujetos con neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociada a cuidados de la salud y neumonía nosocomial ingresados al Hospital General de México durante el periodo de septiembre 2016 a febrero 2017</b>	
<b>Género</b>	
Femenino	19 (52.8)
Masculino	17 (47.2)
<b>NAC</b>	26 (72.2)
<b>NACS</b>	7(19.4)
<b>NN</b>	3(8.3)
<b>Con Diabetes Mellitus</b>	22 (61.1)
<b>Sin Diabetes Mellitus</b>	14 (38.9)
<b>Con hipertensión arterial</b>	26 (72.2)
<b>Sin hipertensión arterial</b>	10 (27.8)
<b>Con enfermedad renal crónica</b>	5 (13.9)
<b>Sin enfermedad renal crónica</b>	31 (86.1)
<b>Con insuficiencia hepática</b>	2(5.6)
<b>Sin Insuficiencia hepática</b>	34 (94.4)
<b>Con insuficiencia cardíaca</b>	2 (5.6)
<b>Sin insuficiencia hepática</b>	34 (94.4)
<b>Con VIH/SIDA</b>	3 (8.3)
<b>Sin VIH/SIDA</b>	33 (91.7)
<b>Con cáncer</b>	3 (8.3)
<b>Sin cáncer</b>	33 (91.7)

<b>Sin evento Vascular Cerebral</b>	1 (2.8)
<b>Con evento vascular cerebral</b>	35 (97.2)

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad, NACS: Neumonía asociada a cuidados de la salud, NN: Neumonía nosocomial, SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

No hubo diferencias con respecto a la media de edad y el tipo de neumonía.

No se observó diferencia entre los grupos de neumonía y los parámetros bioquímicos, parámetros de funcionamiento hepático y gasométricos. **Tabla 2, 3 y**

**4.**

<b>Tabla 2. Características bioquímicas en sujetos con neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociada a cuidados de la salud y neumonía nosocomial ingresados al Hospital General de México durante el periodo de septiembre 2016 a febrero 2017</b>				
<b><i>n</i> = 36</b>	<b>Neumonía adquirida en la comunidad</b>	<b>Neumonía asociada a cuidados de la salud</b>	<b>Neumonía nosocomial</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
<b>Edad</b>	54.15 (19.5)	48.3 (21.9)	64.6 (1.5)	0.484
<b>Glucosa</b>	184.8 (175.3)	185.1 (133.7)	87.3 (2.3)	0.615
<b>Urea</b>	100.7 (92.9)	116.2 (77.3)	49.6 (20.1)	0.545
<b>BUN</b>	47.0 (43.3)	54.2 (36.0)	23.1 (9.3)	0.545
<b>Creatinina</b>	2.3 (2.1)	6.9 (5.3)	1.2 (0.7)	0.003
<b>Acido úrico</b>	7.3 (3.1)	6.7 (0.5)	3.9 (0.8)	0.141
<b>Colesterol Total</b>	134.8 (38.9)	148.3 (40.7)	124.6 (70.4)	0.657
<b>Triglicéridos</b>	141.5 (99.1)	149.1 (50.9)	171.3 (124.5)	0.865
<b>HDL</b>	34.3 (13.7)	38.2 (15.1)	23.6 (13.5)	0.331
<b>LDL</b>	69.7 (23.7)	72.8 (35.9)	62.6 (35.6)	0.864
<b>DHL</b>	300.5 (110.3)	717.4 (1043.0)	188.3 (14.6)	0.091

<b>Sodio</b>	130.8 (7.9)	131.7 (9.2)	136.9 (3.7)	0.465
<b>Potasio</b>	4.3 (1.0)	4.5 (0.8)	3.6 (0.6)	0.416
<b>Cloro</b>	97.5 (8.1)	95.2 (6.1)	104.0 (2.6)	0.268
<b>Calcio</b>	8.0 (0.6)	8.4 (1.0)	8.8 (0.9)	0.160
<b>Fósforo</b>	4.9 (1.9)	5.5 (1.6)	2.5 (1.0)	0.078
<b>Magnesio</b>	2.1 (0.5)	2.41(0.33)	2.03 (0.77)	0.392

Los resultados se presentan con media y desviación típica. HDL: Lipoproteína de alta densidad, LDL: lipoproteína de baja densidad, DHL: Lactato deshidrogenasa

**Tabla 3. Funcionamiento hepático en sujetos con neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociada a cuidados de la salud y neumonía nosocomial ingresados al Hospital General de México durante el periodo de septiembre 2016 a febrero 2017**

<b><i>n</i> = 36</b>	<b>Neumonía adquirida en la comunidad</b>	<b>Neumonía asociada a cuidados de la salud</b>	<b>Neumonía nosocomial</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
<b>Bilirrubina directa</b>	1.43 (4.31)	0.48 (0.72)	0.33 (0.32)	0.776
<b>Bilirrubina indirecta</b>	1.44 (3.17)	0.82 (0.44)	1.04 (0.55)	0.860
<b>Bilirrubina total</b>	2.88 (7.44)	1.31 (1.03)	1.37 (0.87)	0.815
<b>Proteínas totales</b>	6.17 (0.82)	5.94 (1.01)	6.46 (0.81)	0.660
<b>Albumina</b>	2.50 (0.57)	2.79 (0.77)	2.89 (0.77)	0.397
<b>Alanino transferasa</b>	30 (22.17)	31.71 (12.14)	15 (5.29)	0.445
<b>Aspartato amino transferasa</b>	49.04 (36.39)	53.29 (35.96)	24.67 (9.86)	0.482
<b>Fosfatasa alcalina</b>	113.77 (89.04)	147.14 (129.23)	84 (17.32)	0.585
<b>Gamaglutamil transferasa</b>	57.04 (68.12)	90.43 (98.69)	24.33 (9.60)	0.384

<b>Lactato deshidrogenasa</b>	300.54 (110.35)	717.43(1043 .07)	188.33 (14.64)	0.091
<b>Tiempo de protrombina</b>	14.57 (2.88)	13.63 (1.31)	15.7 (5.63)	0.571
<b>Tiempo de tromboplastina</b>	31.67 (5.83)	33.04 (5.21)	32.30 (8.90)	0.863
<b>INR</b>	1.22 (0.24)	1.14 (0.11)	1.33 (0.49)	0.536
<b>Fibrinógeno</b>	514 (122.94)	467 (117.78)	723	0.219

Los resultados se presentan con media y desviación típica. INR: International normalized ratio

**Tabla. 4 Características gasométricas en sujetos con neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociada a cuidados de la salud y neumonía nosocomial ingresados al Hospital General de México durante el periodo de septiembre 2016 a febrero 2017**

<b><i>n</i> = 36</b>	<b>Neumonía adquirida en la comunidad</b>	<b>Neumonía asociada a cuidados de la salud</b>	<b>Neumonía nosocomial</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
<b>pH</b>	7.37 (0.08)	7.35 (0.10)	7.37 (0.10)	0.851
<b>PcO2</b>	32.88 (9.87)	27.84 (11.76)	35.56 (6.38)	0.424
<b>P02</b>	60.52 (22.14)	50.89 (10.21)	63.63 (29.44)	0.524
<b>S02</b>	84.61 (13.18)	81.48 (19.05)	87.36 (13.00)	0.814
<b>Lactato</b>	2.82 (1.69)	3.54 (4.64)	1.96 (1.12)	0.637
<b>HC03</b>	18.08 (4.42)	16.82 (4.19)	19.53 ( 4.28)	0.649
<b>Exceso de base</b>	-5.06 (2.92)	-3.75 (8.77)	-2.76 (3.23)	0.616
<b>PAFI</b>	388.2 (520.54)	243.23 (48.67)	229.5 (76.65)	0.708

Los resultados se presentan con media y desviación típica. , pH: potencial de hidrogeniones, pCO2: presión parcial de dióxido de carbono, pO2: presión

parcial de oxígeno, S02: Saturación de oxígeno, HC03: Bicarbonato, PAFI: Cálculo de PaO2/FiO2

En la citometría se observa una media mayor de leucocitos, neutrofilos, hemoglobina y hematocrito en sujetos con neumonía adquirida en la comunidad, sin embargo, solo el hematocrito es estadísticamente significativo en este grupo.

**Tabla 5**

<b>Tabla 5. Características de citometría en sujetos con neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociada a cuidados de la salud y neumonía nosocomial ingresados al Hospital General de México durante el periodo de septiembre 2016 a febrero 2017</b>				
<b><i>n</i> = 36</b>	<b>Neumonía adquirida en la comunidad</b>	<b>Neumonía asociada a cuidados de la salud</b>	<b>Neumonía nosocomial</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
<b>Leucocitos</b>	14.03 (10.30)	10.68 (7.01)	9.20 (1.57)	0.552
<b>Neutrófilos (#)</b>	12.17 (9.93)	8.57 (5.75)	7.20 (1.81)	0.484
<b>Linfocitos (#)</b>	1.00 (0.64)	1.53 (1.55)	0.90 (0.26)	0.352
<b>Hemoglobina</b>	13.92 (3.28)	10.78 (4.24)	9.23 (2.19)	0.024
<b>Hematocrito</b>	41.77 (10.19)	32.18 (13.12)	28 (7.36)	0.030
<b>Plaquetas</b>	216.38 (122.45)	185.14 (107.5)	216 (101.88)	0.814
<b>ADE</b>	20.30 (23.53)	35.68 (50.52)	19.63 (3.04)	0.475

Los resultados se presentan con media y desviación típica. ADE: Ancho de distribución eritrocitaria.

Con respecto a los marcadores de inflamación, la procalcitonina se elevó hasta 4 veces más en sujetos con neumonía adquirida en la comunidad en comparación con los otros grupos, sin embargo, no se demostró ser estadísticamente significativo. Se calculó el tamaño del efecto con la *d* de Cohen de 0.49 para este parámetro. La proteína C reactiva fue mayor en el grupo de neumonía adquirida en la comunidad sin significancia estadística. **Tabla 6.**

<b>Tabla 6. Marcadores de inflamación en sujetos con neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociada a cuidados de la salud y neumonía nosocomial ingresados al Hospital General de México durante el periodo de septiembre 2016 a febrero 2017</b>				
<b><i>n</i> = 36</b>	<b>Neumonía adquirida en la comunidad</b>	<b>Neumonía asociada a cuidados de la salud</b>	<b>Neumonía nosocomial</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
<b>Procalcitonina</b>	8.76 (17.62)	2.57 (3.25)	1.36 (1.48)	0.524
<b>PCR</b>	96.33 (65.08)	96.33 (65.08)	68.17 (16.42)	0.179
<b>PTH</b>	76.99 (21.71)	186.5 (210.86)	22.22 (38.48)	0.324
Los resultados se presentan con media y desviación típica. PCR: Proteína C reactiva, PTH: Hormona paratiroidea				

La tensión arterial sistólica y diastólica fueron mayor en el grupo de neumonía asociada a cuidados de la salud, sin embargo, sin significancia estadística. El resto de los signos vitales fueron similares en los tres grupos. **Tabla 7.**

<b>Tabla 7. Características clínicas en sujetos con neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociada a cuidados de la salud y neumonía nosocomial ingresados al Hospital General de México durante el periodo de septiembre 2016 a febrero 2017</b>				
<b><i>n</i> = 36</b>	<b>Neumonía adquirida</b>	<b>Neumonía asociada a</b>	<b>Neumonía nosocomial</b>	<b>Valor <i>p</i></b>

	<b>en la comunidad</b>	<b>cuidados de la salud</b>		
<b>Edad</b>	54.15 (19.55)	48.43 (21.91)	64.67 (1.52)	0.484
<b>TA sistolica</b>	113.12 (23.42)	123.57 (23.57)	109.33 (20.59)	0.530
<b>TA diastolica</b>	70.04 (14.84)	76.57 (19.68)	71.67 (10.21)	0.621
<b>Presión arterial media</b>	84.20 (17.23)	92.25 (20.97)	84.21 (13.28)	0.566
<b>Frecuencia cardiaca</b>	86.62 (15.43)	84.43 (20.74)	84.33 (7.37)	0.935
<b>Frecuencia respiratoria</b>	20.96 (4.62)	22.14 (3.62)	18.33 (1.52)	0.452
<b>Temperatura (oC)</b>	36.33 (0.50)	36.41 (0.55)	36.5 (0.26)	0.821
<b>Escala de Glasgow</b>	14.92 (0.39)	14.57 (1.13)	15 (0.00)	0.357

Los resultados se presentan con media y desviación típica. TA: tensión arterial

Con respecto a las escalas de severidad encontramos que el mayor puntaje de PSI se encuentra en el grupo de neumonía adquirida en la comunidad y el mayor puntaje obtenido de la escala de APACHE II fue en neumonía asociada a cuidados de la salud, sin embargo, ninguno de los resultados fue estadísticamente significativo. **Tabla 8.**

**Tabla 8. Escalas de severidad en sujetos con neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociada a cuidados de la salud y neumonía nosocomial ingresados al Hospital General de México durante el periodo de septiembre 2016 a febrero 2017**

<b><i>n</i> = 36</b>	<b>Neumonía adquirida en la comunidad</b>	<b>Neumonía asociada a cuidados de la salud</b>	<b>Neumonía nosocomial</b>	<b>Valor <i>p</i></b>

<b>PSI</b>	97.23 (32.05)	78.43 (30.71)	89.50 (9.19)	0.374
<b>SOFA</b>	6.12 (2.50)	5.86 (2.11)	5.0 (1.00)	0.737
<b>APACHE II</b>	14.85 (7.67)	21 (5.26)	14.67 (7.63)	0.149

Los resultados se presentan con media y desviación típica PSI: Pneumonia severity index, SOFA: Sequential organ failure, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

Respecto a la Vitamina D, destaca que el 86% de todos los casos presenta deficiencia de Vitamina D (<20 ng/ml) y solo 2 sujetos se encuentran en rangos de normalidad. **Tabla 9 y Tabla 10.**

<b>Tabla 9. Prevalencia de insuficiencia de vitamina D en sujetos con neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociada a cuidados de la salud y neumonía nosocomial ingresados al Hospital General de México durante el periodo septiembre 2016 a febrero 2017</b>	
<b><i>n</i> = 36</b>	<b>Frecuencia (porcentaje)</b>
<b>Deficiencia (<math>\leq 20</math> ng/ml)</b>	31 (86.1)
<b>Insuficiencia (21 - 29 ng/ml)</b>	3 (8.3)
<b>Suficiencia (30 - 100ng/ml)</b>	2 (5.6)

<b>Tabla 10. Asociación entre Vitamina D y sujetos con neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociada a cuidados de la salud y neumonía nosocomial ingresados al Hospital General de México durante el periodo de septiembre 2016 a febrero 2017</b>				
<b><i>n</i> = 36</b>	<b>Neumonía adquirida en la comunidad</b>	<b>Neumonía asociada a cuidados de la salud</b>	<b>Neumonía nosocomial</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
<b>Deficiencia <i>n</i> (%)</b>	23 (88)	6 (85.72)	2 (66.6)	0.342



<b>Insuficiencia n (%)</b>	2 (7.69)	0 (0.0)	1 (33.3)	
<b>Suficiencia n (%)</b>	1 (3.84)	1 (14.28)	0 (0.0)	
<b>Total</b>	26(100)	7 (100)	3 (100)	
Deficiencia: $\leq 20$ ng/ml, insuficiencia: 21 a 29 ng/ml, suficiencia 30-100 ng/ml				

No se encontró asociación entre la escala de PSI y CURB-65 con la deficiencia de vitamina D. **Tabla 11 y Tabla 12**

<b>Tabla 11. Asociación ente Vitamina D y PSI en sujetos con neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociad a cuidados de la salud y neumonía nosocomial ingresados al Hospital General de México durante el periodo septiembre 2016 a febrero 2017</b>							
<b>n = 36</b>	<b>PSI</b>					<b>Total</b>	<b>Valor p</b>
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>		
<b>Deficiencia n (%)</b>	1 (2.8)	5 (13.9)	9 (25)	11 (30.6)	5 (13.9)	31 (86.1)	0.581
<b>Insuficiencia n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (8.3)	0 (0)	3 (8.3)	
<b>Suficiencia n (%)</b>	0 (0)	1 (2.8)	0 (0)	1 (2.8)	0 (0)	2 (5.6)	
<b>PSI:</b> Pneumonia severity index (índice de severidad de neumonía)							

<b>Tabla 12. Asociación entre Vitamina D y CURB-65 en sujetos con neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociad a cuidados de la salud y neumonía nosocomial ingresados al Hospital General de México durante el periodo de septiembre 2016 a febrero 2017</b>								
<b>n = 36</b>	<b>CURB -65</b>						<b>Total</b>	<b>Valor p</b>
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>		
<b>Deficiencia n (%)</b>	5 (19.2)	11 (42.3)	4 (15.4)	3 (3.8)	2(7.7)	0 (0)	23 (88.5)	1.000

<b>Insuficiencia</b> n (%)	0 (0)	2 (7.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7.7)	
<b>Suficiencia</b> n (%)	0 (0)	1 (3.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.8)	
Deficiencia: $\leq 20$ ng/ml, insuficiencia: 21 a 29 ng/ml, suficiencia 30-100 ng/ml								

No se encontró asociación entre las escalas de severidad de neumonía con la deficiencia de vitamina D. **Tabla 13.**

<b>Tabla 13. Asociación entre escalas de severidad de neumonía y Vitamina D en sujetos con neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociada a cuidados de la salud y neumonía nosocomial ingresados al Hospital General de México durante el periodo de septiembre 2016 a febrero 2017</b>				
<b>n = 36</b>	<b>Deficiencia</b>	<b>Insuficiencia</b>	<b>Normal</b>	<b>Valor p</b>
<b>PSI</b>	92.90 (30.74)	103 (6.08)	80 (70.71)	0.084
<b>SOFA</b>	5.77 (2.12)	5.67 (1.15)	9.50 (4.95)	0.360
<b>APACHE II</b>	15.58 (7.24)	15.67 (7.02)	23.50 (13.43)	0.733
Los resultados se presentan con media y desviación típica. PSI: Pneumonia severity index, SOFA: Sequential organ failure, APACHE II: Acute physiology and Chronic Health Evaluation. Deficiencia: $\leq 20$ ng/ml, insuficiencia: 21 a 29 ng/ml, suficiencia 30-100 ng/ml				

## DISCUSIÓN

La vitamina D tiene efecto inmunomodulador y sus niveles séricos se correlacionan de manera inversa con la severidad de la sepsis. En un meta-análisis<sup>47</sup> se observó que pacientes con deficiencia de vitamina D (25 (OH) D ( $< 15$ - $20$  ng/ml) medido antes o durante la hospitalización tienen mayor riesgo de sepsis

comparado con individuos sin deficiencia de vitamina D. En el estudio de Pletz *et al.* , se encontró una prevalencia de deficiencia de 25 (OH) D del 74.3% en pacientes con NAC y también encontró que la concentración sérica de 1,25 (OH) D2 se correlaciona inversamente con la gravedad de la NAC de acuerdo a la escala de CURB <sup>48</sup>. Otro estudio de Holter *et al.* , reporta una prevalencia de deficiencia de vitamina D del 36%, asociándose esta población con mayor mortalidad (HR 1.91, 95% IC 1.06–3.45;  $p = 0.031$ ) en comparación con pacientes con suficiencia de vitamina D, sin embargo, este estudio catalogó deficiencia como <30 ng/ml y suficiencia >50 ng/ml, esto de acuerdo a guías locales de ese país. En nuestro estudio, la deficiencia e insuficiencia de vitamina D se presentó en casi el 95% de los sujetos, mucho más prevalente que lo reportado en otros estudios. <sup>47,48</sup>, sin embargo, esto limitó el análisis de los valores séricos con los diferentes puntajes de severidad de neumonía, ya que no fue posible realizar comparación de grupos de neumonía. Cabe destacar que los puntos de cortes para el diagnóstico de insuficiencia o deficiencia varían de acuerdo a guías clínicas. Las guías usadas en el presente estudio son de acuerdo a la sociedad de endocrinología. Observamos que las características bioquímicas, hepáticas y gasométricas no difieren entre los grupos de neumonía. Cabe destacar que la procalcitonina fue 4 veces mayor en el grupo de NAC en comparación con los otros grupos de neumonía. Una de las limitaciones del estudio es que solo se midió la forma de almacenamiento de la 25 (OH) D y no la forma activa 1,25 (OH) D2, que es la que se ha relacionado con gravedad en NAC.

## **CONCLUSIONES**

La deficiencia e insuficiencia de vitamina D en neumonía tiene mayor prevalencia que en estudios previamente reportados. Su asociación con escalas de severidad no fue posible determinarla por este método.

## Referencias

1. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en Adultos; Secretaria de Salud, 2009
2. Bulletin of The Top 10 causes of death:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>
3. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F, et al. [Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR)]. Arch Bronconeumol. Oct 2010;46(10):543-58.
4. SUIVE/DGE/SALUD/Información Epidemiológica de Morbilidad, Anuario 2011. Versión Ejecutiva:  
[http://www.dgepi.salud.gob.mx/anuario/index\\_html#Dirección General de Epidemiología](http://www.dgepi.salud.gob.mx/anuario/index_html#Dirección%20General%20de%20Epidemiología), Secretaría de Salud, México.
5. INEGI/Secretaría de Salud. DGIS, 2008. Elaborado a partir de base de datos de defunciones 2008 y CONAPO, 2006. Proyecciones de Población de México 2005-2050. <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>
6. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-Acquired, Ventilator-Associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med Vol 171. pp 388–416, 2005
7. Garita-Alonso RM, Zambrano-Tobón BG. Prevalencia y microbiología de neumonía nosocomial en el servicio de Medicina Interna. Med Int Méx. 2016 septiembre;32(5):542-550

8. Hedlund JU, Ortqvist AB, Kalin ME, Granath F. Factors of importance for the long term prognosis after hospital treated pneumonia. *Thorax*. August 1993;48(8):785-9.
9. Rozzini R, Sabatini T, Trabucchi M. Is pneumonia still the old man's friend? *Arch Intern Med*. Jun. 2003;163(12):1491-2.
10. Brancati FL, Chow JW, Wagener MM, Vacarello SJ, Yu VL. Is pneumonia really the old man's friend? Two-year prognosis after community-acquired pneumonia. *Lancet*. Jul. 1993;342(8862):30-3.
11. Koivula I, Stén M, Mäkelä PH. Prognosis after community-acquired pneumonia in the elderly: a population-based 12-year follow-up study. *Arch Intern Med*. Jul. 1999;159(14):1550-5.
12. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Medium-term survival after hospitalization with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. Apr. 2004;169(8):910-4.
13. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang C-CH, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Dec. 2003;37(12):1617-24.
14. Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, Kasal J, Watson RS, Linde-Zwirble WT, et al. Pneumonia: still the old man's friend? *Arch Intern Med*. Feb. 2003;163(3):317-23.
15. Alp E, Güven M, Yildiz O, et al., Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in Intensive Care Units: A prospective study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2004, 3:17

16. Nieves Sopena MD, Eva Heras BM, Irma Casas MD, *et al.* Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: A case-control study. *American Journal of Infection Control* 42 (2014) 38-42
17. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* Oct. 2014;371(17):1619-28.
18. Napolitano LM. Use of severity Scoring and Stratification Factors in Clinical Trials of Hospital- Acquired and Ventilator – Associated Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(S1):S67–
19. Menendez R, Martinez R, Reyes S, *et al.* Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64:587-91.
20. Chalmers JD, Singanayagam A, Scally C, *et al.* Admission D-dimer can identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2009;53:633-8
21. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, *et al.* Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 52 2008;e42:48-58.
22. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008;121:219-25.
23. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, *et al.* Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990;12:1179-86

24. Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, et al. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr* 2009;19:127-35
25. Meziani F, Kremer H, Tesse A, et al. Human serum albumin improves arterial dysfunction during early resuscitation in mouse endotoxic model via reduced oxidative and nitrosative stresses. *Am J Pathol* 2007;171:1753-61
26. Yao X, Miao W, Li M, et al. Protective effect of albumin on VEGF and brain edema in acute ischemia in rats. *Neurosci Lett* 2010;472: 179-83
27. Lang Jr JD, Figueroa M, Chumley P, et al. Albumin and hydroxyethyl starch modulate oxidative inflammatory injury to vascular endothelium. *Anesthesiology* 2004;100:51-8.
28. Yao X, Miao W, Li M, et al. Protective effect of albumin on VEGF and brain edema in acute ischemia in rats. *Neurosci Lett* 2010;472: 179-83.
29. Lang Jr JD, Figueroa M, Chumley P, et al. Albumin and hydroxyethyl starch modulate oxidative inflammatory injury to vascular endothelium. *Anesthesiology* 2004;100:51-8.
30. Lee JH, Kim J, Kim K, Jo YH, Rhee J, Kim TY, et al. Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia. *J Crit Care*. Jun 2011;26(3):287-94.
31. Guertler C, Wirz B, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B, Schuetz P. Inflammatory responses predict long-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. Jun. 2011;37(6):1439-46



32. Flanders SA, Stein J, Shochat G, Sellers K, Holland M, Maselli, et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004;116:529–35
33. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. Aug. 2009;15(5):438-49
34. Rook GA, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O’Riordan J, et al. Vitamin D<sub>3</sub>, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology*. Jan 1986;57(1):159-63
35. Crowle AJ, Ross EJ, May MH. Inhibition by 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> of the multiplication of virulent tubercle bacilli in cultured human macrophages. *Infect Immun*. Dec 1987;55(12):2945-50.
36. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord*. Mar. 2012;13(1):21-9
37. Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Yetley EA, Looker AC, Schleicher RL, et al. Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab*. Jul 2013;98(7):3001-9.
38. Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med*. Dec. 2008;29(6):369-75.

39. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* Jul 2013;136:321-9
40. Izadpanah M, Khalili H. Potential benefits of vitamin D supplementation in critically ill patients. *Immunotherapy.* Aug 2013;5(8):843-53.
41. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the US. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155(12):827–838
42. Whayne TF., Jr Vitamin D: popular cardiovascular supplement but benefit must be evaluated. *Int J Angiol.* 2011;20(2):63–72
43. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med.* Mar 2009;169(6):626-32.
44. Flores M, Macias N, Lozada A, Sánchez LM, Díaz E, Barquera S. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among Mexican children ages 2 y to 12 y: A national survey. *Nutrition.* May 2013;29(5):802-4.
45. 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.* Jul 2011;96(7):1911-30.

46. Bordallo CF, Saavedra MS, et al. Controversies in measuring 25 (OH) Vitamin D: comparison of two methodologies. *Rev Argent Endocrinol Metab.* Jun 2011; 48(2): 70-77.
47. Upala S, Sanguenko A, Permpalung N. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiology* (2015) 15:84
48. Pletz MW, Terkamp C, Schumacher U, et al. Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: low levels of 1,25(OH)<sub>2</sub> are associated with disease severity. *Respiratory Research* 2014, 15:53
49. Holter JC, Ueland T, Norseth J, et al. Vitamin D status and Long-Term mortality in community-acquired pneumonia: secondary data analysis from a perspective cohort. *PLoS ONE* 11(7): e0158536