



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

MEDICINA INTERNA

---



170 años  
1847 2017

**PREVALENCIA DE LA DEFICIENCIA E INSUFICIENCIA DE VITAMINA D EN  
PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO EN UN HOSPITAL DE  
TERCER NIVEL**

PROYECTO DE TESIS  
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

**MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DR. CHRISTIAN ADRIÁN JIMÉNEZ PÉREZ

**DIRECTOR DE TESIS**

DR. JAIME MELLADO ABREGO

Esp. Medicina Interna, Esp. Alergología

**NÚMERO DE PROTOCOLO HJM 0259 / 17-R**

CIUDAD DE MÉXICO, 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Ciudad de México, Agosto de 2017.

TUTOR DE TESIS

DR. JAIME MELLADO ABREGO (1)

TESISTA

DRA. CHRISTIAN ADRIÁN JIMÉNEZ PÉREZ (2)

CO-INVESTIGADOR

DR. LUIS ANTONIO GORORDO DEL SOL (3)

- (1) Especialista en Medicina Interna, Médico adscrito a Alergología del Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México. Teléfono 57477560 extensión 7456 . Correo electrónico: [mellabja@yahoo.com](mailto:mellabja@yahoo.com)
- (2) Especialista en Medicina Interna, residente de Medicina Interna en el Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México. Teléfono 57477560 extensión 7456. Correo electrónico: [kristiano23@gmail.com](mailto:kristiano23@gmail.com)
- (3) Especialista en Urgencias Médico Quirúrgicas, especialista en Medicina Crítica, Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México. Teléfono 57477560 extensión 7456. Correo electrónico: [luis.gorordodelsol@icloud.com](mailto:luis.gorordodelsol@icloud.com)

**Dr. José Manuel Conde Mercado**

Titular de la Unidad de Enseñanza

Hospital Juárez de México

Secretaría de Salud

**Dr. Jorge Alberto Del Castillo Medina**

Jefe de Posgrado

Hospital Juárez de México

Secretaría de Salud

**Dr. José Manuel Conde Mercado**

Profesor Titular del Curso Universitario de Medicina Interna

Hospital Juárez de México

Secretaría de Salud

**Dr. Jaime Mellado Abrego**

Médico Adscrito a la Unidad de Alergología - Tutor de Tesis

Hospital Juárez de México

Secretaría de Salud

**Dr. Christian Adrián Jiménez Pérez**

Médico Residente de la especialidad de Medicina Interna - Tesista

Hospital Juárez de México

Secretaría de Salud

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por ser la fuerza invisible e irreconocible por el mundo, de quien provienen mis talentos, gracias por llenarme de luz y alegría. Por regalarme a mi familia en especial a mi madre de ser el mayor motor en mi carrera.

A mis maestros: Dr José Manuel Conde Mercado, Dr Jaime Mellado Abrego, Dr. Luis Antonio Gorordo Delsol, Dr Raúl Carrillo Esper y Dr Jorge Raúl Carrillo Córdoba

Al personal de laboratorio del Hospital Juárez de México en específico a los Químicos Francisco Javier Márquez López y él Licenciado Emilio López García

Con especial mención al Dr Raúl Carrillo Esper por ser la principal inspiración de mi trabajo. Con una investigación profunda en el ámbito de la Medicina Crítica la cual ha sido evidenciada nuevamente en éste trabajo.

Finalmente, gracias a cada uno de los pacientes y familiares de Medicina Interna del Hospital Juárez de México, por ser el mejor libro que un médico puede tener, gracias por la confianza y la amistad que de su enfermedad puede emanar.

## ÍNDICE

I. Introducción	7
II. Justificación	9
III. Pregunta de Investigación	10
IV. Objetivos	11
V.1 Objetivo general	11
V.2 Objetivo específico	11
V. Hipótesis	12
V.1 Hipótesis del trabajo	12
V.1 Hipótesis alternas	12
V.2 Hipótesis Nula (Ho)	12
VI. Metodología	13
VI.1 Diseño de la Investigación	13
VI.2 Criterios de inclusión	14
VI.3 Criterios de exclusión	14
VI.4 Criterios de eliminación	14
VII. Variables	15
VIII.1 Cuadro de concentración de variables	15
VIII.2 Cuadro de recolección de datos	16
VIII. Procesamiento de Datos	17
VIII.1 Recursos	17
IX. Resultados	18
X. Discusión	22
XI. Conclusión	25
XII. Bibliografía	26

## I. INTRODUCCIÓN

La deficiencia de vitamina D puede ser consecuencia de una falta de exposición solar, ingesta alimentaria inapropiada, disminución de la absorción, metabolismo anormal o resistencia a la vitamina D.<sup>2</sup> Es un problema de salud mundial siendo la población hispana de las más afectadas debido a la mayor pigmentación de la piel por melanina. Se estima un 30 y 60% de adultos mundialmente con deficiencia e insuficiencia respectivamente.<sup>3</sup> La vitamina D es una hormona esteroidea que participa en la absorción intestinal del Calcio y en la regulación de la homeostasis del Calcio. Es esencial para la formación y el mantenimiento de huesos sanos y fuertes. El principal almacén circulante de Vitamina D es la 25-hidroxi-Vitamina D (25(OH)-D). La concentración sérica de Vitamina D (con sus 2 hidroxilaciones) sólo dará información sobre la reciente exposición de Vitamina D nutricional o exposición solar. A las pocas horas la Vitamina D se elimina de la circulación y aparece como 25 (OH) D. El mejor marcador de deficiencia inminente o existente de vitamina D es 25(OH)D; ya que niveles de 25(OH)D en suero y plasma reflejan niveles almacenados en el organismo. Tiene una vida media en la circulación de alrededor de 1 mes a comparación del Calcitriol que es de alrededor de 15 horas.<sup>4</sup>

Además de regular el crecimiento celular y la diferenciación de células musculares lisas de los vasos sanguíneos, interviene en el control del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Su actividad fisiológica más importante dentro de las infecciones severas (sepsis) es la de estimular la diferenciación del sistema monocitario-macrofágico y el funcionamiento de las células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos.<sup>5</sup> Hay disfunción en el sistema inmune resultado de niveles bajos de vitamina D.<sup>6</sup> Dentro de estas funciones son promover la inducción de péptidos antimicrobianos los cuales son componentes del sistema inmune innato con amplia cobertura bacteriana, viral y fúngica (cathelicidina y beta-defensina) encontrados en la superficie de mucosa y epitelios; actuando como una primera defensa contra agentes virales y bacterianos.<sup>7</sup> Su deficiencia promueve el estado proinflamatorio de la enfermedad; interviniendo en: reducción en la retroalimentación negativa del factor nuclear K-B, reducción en la producción de IL-10, aumento en la producción de IL-6, IL-12 e INF-gamma y de TNF- $\alpha$ .<sup>8</sup>

La principal fuente de Vitamina D en adultos es por parte de la exposición solar y posteriormente su ingesta en la dieta. Se ha demostrado que la mayor causa de la pandemia de ésta enfermedad es por poca exposición solar; con un aporte de 3 000 UI con 5 a 10 minutos de exposición a radiación ultravioleta B (290-315 nm)<sup>9</sup> dicha característica no modificable en algunos centros hospitalarios y más en pacientes sépticos graves que requieren cierto grado de aislamiento. Dentro de la dieta intrahospitalaria es difícil completar los requerimientos diarios; que en nuestra población

en riesgo van de 1 500 a 2 000 UI.<sup>10</sup> Son necesarios alimentos como el salmón, sardinas, aceite de hígado de bacalao aportando por porción aproximadamente 400 UI<sup>2</sup>; no son tomados en cuenta en una dieta hospitalaria.

Para mantener las funciones antes mencionadas son necesarios de por lo menos 30 ng/mL, sirviendo dicha cifra como punto de partida para distinguir 2 distintos niveles de insuficiencia y de deficiencia. La insuficiencia se define < 30 ng/L de 25-hidroxi-Vitamina D en adultos y niveles < 20 ng/L se consideran deficiencia.<sup>1</sup> Recientemente muchas enfermedades crónicas como el cáncer, presión sanguínea alta, osteoporosis así como diversas enfermedades autoinmunes se han asociado a deficiencia de vitamina D.<sup>11</sup>

Los niveles bajos de Vitamina D se relacionan con mayor riesgo de eventos cardiovasculares clínicamente relevantes (Falla Cardíaca e Hipertensión). En pacientes con niveles < 21 ng/mL en comparación con > 37 ng/mL les confiere riesgo a Hipertensión Arterial (OR = 1.30) Diabetes Mellitus (OR = 1.73) Obesidad (OR = 2.29) Dislipidemias de tipo Hipertrigliceridemia. (OR = 1.47). El riesgo es más en relación a calcificación vascular (Hiperparatiroidismo 2rio) que a enfermedad por aterosclerosis.<sup>12</sup>

En 2011 Lee<sup>13</sup> desarrolla un modelo hipotético demostrando como es que la deficiencia de vitamina D puede contribuir a mala respuesta en pacientes de UCI. Se asocian con mayor mortalidad; sin actualmente un estudio que establezca la causalidad de dicha relación. La principal hipótesis siendo que la deficiencia o insuficiencia pueden empeorar las alteraciones ya existentes sobre rutas de inmunidad y metabolismo. En dicho trabajo se identificaron de 42 pacientes referidos a UCI un nivel promedio de 25(OH) de 41±22 nmol por litro (16±9 ng por mililitro) con una alta prevalencia de Hipovitaminosis D. Estos niveles se correlacionaron con nivel de calcio sérico (r=0.78, p<0.01) y SAPS II (r=-0.36, p=0.02) para mortalidad. Y en dichos pacientes se identificó un mayor porcentaje de pacientes con sepsis 31%.<sup>14</sup>

En el estudio LURIC<sup>15</sup> una cohorte prospectiva de 3 299 pacientes de ambos sexos con síndrome metabólico y con programación de angiografía coronaria; se les midieron niveles de vitamina D. En un periodo de 7.7 años demuestra que hay mas incidencia de muerte (HR = 2.08). Niveles de NT-Pro-BNP se correlacionan de forma inversa de niveles de 25(OH) VitD y Calcitriol. Los niveles óptimos de 25 (OH) D disminuyeron sustancialmente la mortalidad por todas las causas y enfermedades cardiovasculares en pacientes con síndrome metabólico.

La Vitamina D participa en diferentes vías moleculares a de importancia cardiovascular. Como lo es el sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona. Es un regulador negativo de dicho sistema ya que suprime expresión de niveles de renina plasmática (relación inversa). Pacientes con deficiencia o insuficiencia tienen mayores niveles de angiotensina II y renina<sup>16</sup>. También regulando la rigidez arterial;



demostrado en un estudio que examina la relación de la función endotelial con deficiencia de Vitamina D en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.<sup>16</sup> En el cual participaron pacientes de 15 a 85 años de edad no diabéticos sin suplementación de Vitamina D y Enfermedad Renal Crónica estable. Se midió la dilatación de la arteria humeral mediada por flujo (FMD o flujo mediado por dilatación). La hiperemia reactiva se provocó con un manguito inflado a 300 mmHg durante 4.5 min y posterior liberación. Tras el desinflado, se midió el diámetro arterial a los 60 y 90 segundos para determinar el diámetro máximo posthiperemia. La FMD se expresó como el cambio porcentual de diámetro comparado con la medida basal. Niveles < 25(OH)D se asociaron con < porcentajes de FMD ( $r=0.44$ ,  $p=0.001$ ). Pacientes con deficiencia de VitD [ $\leq 37.5$  nmol/L] tenían la misma edad, la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, colesterol total, colesterol LDL, % de fumadores en comparación con los pacientes con niveles de VitD ( $> 37,5$  nmol/L).<sup>17</sup>

Niveles de 25-(OH) Vitamina D pueden ser un biomarcador de estilo de vida. Las personas que no son físicamente activos y/o pasan la mayor parte de su tiempo en interiores son propensos a la insuficiencia de 25 (OH) Vitamina D o deficiencia debido a la falta de exposición a la luz solar.<sup>18</sup> La deficiencia de Vitamina D no solo es un predictor de salud ósea; sino también un predictor independiente de riesgo a cáncer y otras enfermedades crónicas.<sup>19</sup> Además de demostrar su incidencia, es necesario el demostrar la correlación de estos bajos niveles con aumento en la mortalidad, severidad y complicaciones tales como la hipocalcemia y mayor tiempo de estancia intrahospitalaria.

La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta del huésped poco controlada a la infección. Para la fines clínicos, la disfunción orgánica puede ser representada por un aumento en la puntuación de 2 puntos o más en la valoración secuencial de la insuficiencia de órganos relacionada con la sepsis (SOFA), lo que se asocia con una mortalidad hospitalaria superior al 10%. El choque séptico debe definirse como un subconjunto de sepsis en el que anomalías circulatorias, celulares y metabólicas particularmente profundas están asociadas con un mayor riesgo de mortalidad que con la sepsis por sí sola. Los pacientes con choque séptico pueden identificarse clínicamente mediante un requerimiento vasopresor para mantener una presión arterial media de 65 mm Hg o mayor además de un nivel de lactato sérico mayor de 2 mmol / L ( $> 18$  mg / dl) en ausencia de hipovolemia.<sup>20</sup> El reconocimiento de patógenos en la sepsis es el primer paso existiendo 4 clases de receptores: Receptores tipo C de Lectina (CLR), Receptores parecidos a genes inducibles de ácido retinoico 1 (RLR), Receptores del dominio de oligomerización en conjunto con nucleótido (NLR) y Receptores tipo Toll (TLR). La deficiencia de vitamina D conduce a defectos en la función de los macrófagos relacionados con la fagocitosis, la quimiotaxis y la producción de citoquinas proinflamatorias. Desempeña además un papel clave vinculando la activación del receptor tipo Toll<sup>5</sup> y a las respuestas antimicrobianas en inmunidad innata.

## **II. JUSTIFICACIÓN.**

La Vitamina D ha demostrado tener efectos pleiotrópicos entre los cuales es la de estimular la diferenciación del sistema monocitario-macrofágico y el funcionamiento de las células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos. Dicha función ha sido continuamente investigada como factor de riesgo independiente modificable en la evolución de un paciente crítico hospitalizado. La deficiencia e insuficiencia de vitamina D es un problema de salud mundial que afecta a más de mil millones de niños y adultos en todo el mundo.

No existe bibliografía suficiente en la población mexicana que identifique la alta prevalencia reportada a nivel mundial. Siendo además una población vulnerable por el tipo de exposición solar y dieta no abundante en Vitamina D

El siguiente proyecto es necesario para identificar la prevalencia y conocer la relación que existe entre los días de estancia intrahospitalaria, la gravedad de la enfermedad y el riesgo falla orgánica múltiple; con lo cual se puedan elaborar futuras investigaciones para suplementación de dicho componente vitamínico. Y así mejorar la morbimortalidad del paciente hospitalizado en el servicio de Medicina Interna además de disminuir costos de días de estancia y morbilidad de infecciones del Hospital Juárez de México.

### **III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de Vitamina D en pacientes con sepsis y con choque séptico ingresados a la Unidad de Medicina Interna del Hospital Juárez de México.?

## **IV.OBJETIVOS**

### **V.1 OBJETIVO GENERAL**

Conocer la prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de Vitamina D en pacientes con sepsis y con choque séptico ingresados a la Unidad de Medicina Interna del Hospital Juárez de México.

### **V.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar la relación y correlación de deficiencia e insuficiencia de Vitamina D con scores de severidad o gravedad en UCI (APACHE II, SOFA)
- Identificar la relación de deficiencia e insuficiencia con días de estancia intrahospitalaria.
- Evidenciar que enfermedades se relacionan con mayor deficiencia o insuficiencia de Vitamina D así como mostrar cada una de las características de los pacientes de la muestra

## V. HIPÓTESIS

### VI.1 Hipótesis de trabajo

Habrà una alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de Vitamina D en pacientes con sepsis en los pacientes ingresado a la Unidad de Medicina Interna del Hospital Juárez de México.

### VI.2 Hipótesis Alternas

- La alta prevalencia de los niveles bajos de Vitamina D se asociará con mayores resultados adversos (mortalidad y días de estancia intrahospitalaria)
- Se identificará una correlación estadísticamente significativa entre niveles bajos de Vitamina D y puntajes bajos en scores de severidad en UCI
- La deficiencia de vitamina D tendrá efecto directo sobre los días de estancia en cama así como en el pronóstico de pacientes con sepsis y choque séptico

### VI.3 Hipótesis nula (Ho)

La deficiencia de Vitamina D no será significativa en pacientes con sepsis en los pacientes ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México

## VI. METODOLOGÍA

### VI.1 Diseño de la investigación

Se realizó un estudio prospectivo con base en un protocolo evaluado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Juárez de México con folio de aprobación HJM 0259/17-R. Determinando tipo de estudio y de diseño como estudio observacional, transversal, controlado, clínico de Cohortes.

Fueron incluidos 50 enfermos de ambos géneros, con patologías propias del servicio de Medicina Interna con un rango de edad de 18 hasta 90 años. Con cálculo del tamaño de muestra en base al total de camas censables en el servicio de Medicina Interna ajustada a pérdidas en un periodo de seguimiento de 4 meses. Se solicitó autorización mediante consentimiento informado para la inclusión al estudio. Se obtuvieron datos demográficos (edad, género) y diagnóstico de ingreso. Se calculó a su ingreso el APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) y el SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Se cuantificaron los días de hospitalización y el desenlace del periodo hospitalario a 4 meses (defunción).

Se realizaron dos determinaciones de niveles de 25(OH)VitD; una a ingreso del paciente a piso de Medicina Interna y una nueva muestra a egreso del paciente con una variabilidad de estancia desde 4 hasta 90 días. Se empleó el equipo ADVIA Centaur, que consiste en una prueba diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa de 25(OH)VitD total en suero y plasma (con EDTA, heparina de litio, heparina de sodio) humanos utilizando el inmunoensayo competitivo de anticuerpos de un paso de 18 minutos que utiliza un anticuerpo monoclonal de ratón anti-fluoresceína unido de forma covalente a partículas paramagnéticas (PMP), un anticuerpo monoclonal de ratón anti-25(OH)VitD marcado con éster de acridinio (AE) y un análogo de la vitamina D marcado con fluoresceína.

## VI.2 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años y menores de 75 años
- Sin diferencia de sexo
- Pacientes que presenten sepsis y choque séptico
- Pacientes que acepten participar en el protocolo a través del consentimiento informado

## VI.3 Criterios de no inclusión

- Embarazo / Lactancia
- Pacientes con antecedente de Enfermedad Renal Crónica
  - En particular pacientes con TFG < 60 mL (3A)
- Pacientes con Cirrosis Hepática y/o Insuficiencia Hepática en cualquier rango de tiempo
- Pacientes con hiper o hipoparatiroidismo de cualquier etiología.

## VI.4. Criterios de eliminación

- Pacientes que hayan aceptado participar en el protocolo y que durante el mismo
- No se realicen los estudios solicitados

## VII.VARIABLES

### VII. 1 CUADRO DE CONCENTRACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	Definición Conceptual	Definición Operacional	Nivel de Medición	Indicadores
<b>Edad</b>	Intervalo de tiempo desde la fecha de nacimiento de una persona hasta la fecha actual.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del sujeto en estudio hasta la fecha que ingresa a internamiento	Cuantitativa Continua	Valores propios de edad
<b>Género</b>	Conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres.	Conjunto de características diferenciadas que se asigna a hombres y mujeres	Cualitativa Nominal	Hombre = 0 Mujer = 1
<b>Vitamina D</b>	Hormona esteroidea que posee funciones de mantenimiento de órganos y sistemas a través de su actividad pleiotrópica	Insuficiencia = 30 a 20 ng/ml Deficiencia = < 20 ng/ml	Cuantitativa Continua	Valores propios de niveles de Vitamina D
<b>Estancia Intrahospitalaria</b>	Intervalo de tiempo desde ingreso persona hasta su alta médica por mejoría	Tiempo transcurrido desde ingreso persona hasta su alta médica por mejoría en días	Cuantitativa Continua	Días de estancia intrahospitalaria
<b>APACHE II</b>	Acrónimo en inglés de «Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II» para clasificación de gravedad de enfermedades	Escala de gravedad de utilidad en el paciente con Sepsis. Que con puntuación $\geq 5$ traduce estado crítico del paciente	Cualitativa Nominal	APACHE II $\geq 5$ = 1 APACHE II < 5 = 0
<b>SOFA</b>	Acrónimo en inglés de «Sequential Organ Failure Assessment» Utilizado para detectar falla orgánica en pacientes hospitalizados	Escala para detectar falla orgánica en el paciente con Sepsis. Que con puntuación $\geq 3$ traduce falla orgánica múltiple.	Cualitativa Nominal	SOFA $\geq 3$ = 1 SOFA < 3 = 0





## VIII. PROCESAMIENTO DE DATOS

Se vaciaron resultados en base de datos para cálculo de frecuencias, tabulación y plan de manejo estadístico en un programa estadístico SPSS (IBM).

### VIII. 1 RECURSOS

El costo del procesamiento y medición de muestras séricas se avalará por parte de laboratorio central así como de investigación.

#### XI.1 RECURSOS HUMANOS:

- Residente
- Investigador responsable
- Investigador asociado

#### XI.2 RECURSOS MATERIALES:

- Jeringas de 5 mL, tubos amarillos de laboratorio sin coagulante con gel separador, torundas
- Computadora portátil

#### XI.3 RECURSOS FINANCIEROS.

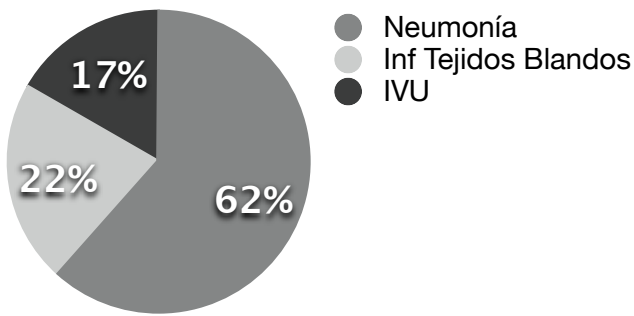
- Propios del investigador

## IX.RESULTADOS

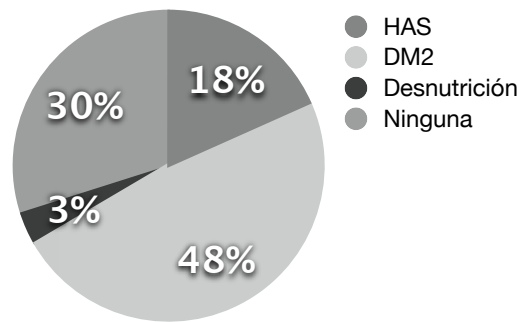
Del total de la muestra analizado 60% fue de género masculino (36 pacientes) y 40% representó al género femenino (24 pacientes), Con una edad media de 49.3 años (DE 17.6) el grupo de mujeres con media de 50.38  $\pm$ 16.7 y los hombres con edad media de 48.72  $\pm$ 18.4 ( $p=0.726$ ). Las comorbilidades de los pacientes estudiados se distribuyeron de la siguiente manera 18.3% Hipertensión arterial Sistémica 48.3% Diabetes 61.7% Neumonía, 20% IVU, 21.7% Infección de tejidos blandos, 3.3% Desnutrición. Del total de la muestra analizada sólo un paciente tuvo niveles normales de Vitamina D. La media de APACHE II de todos los pacientes fue de 13.92 (DE 6.71); de SOFA de 4.9 (DE 4.04). La mortalidad a 4 meses dentro de la cohorte fue de 20% (12 pacientes). Las características demográficas de los pacientes se pueden ver en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Características Demográficas de la totalidad de pacientes en el estudio

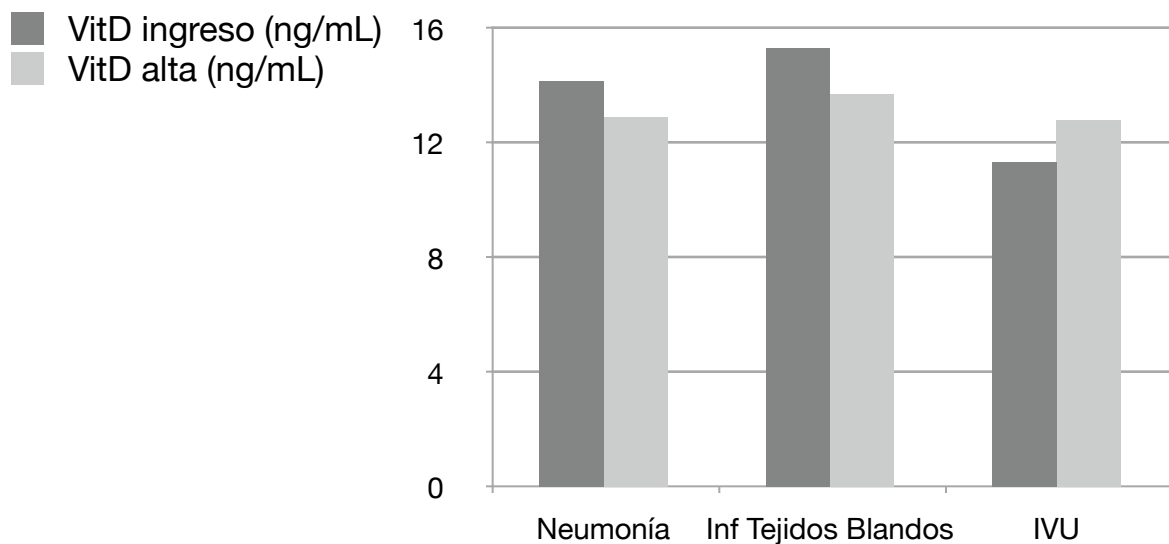
Variable	Total	Deficiencia	Insuficiencia
Número	60 (100%)	49 (81.7%)	10 (16.7%)
Vitamina D (ng/mL)	13.81 (7.50)	11.10 (5.08)	25.35 (3.05)
Edad	49.38 (17.66)	49.2 (17.76)	46.6 (14.31)
Días de hospitalización	14.8 (14.39)	14.12 (14.94)	18.00 (12.20)
Género (H/M)	36 / 24	27 / 22	8 / 2
APACHE II	13.92 (6.71)	13.49 (6.89)	15.6 (5.98)
SOFA	4.9 (4.04)	4.47 (3.83)	6.60 (4.64)
Desnutrición	2	2	0
Neumonía	37 (1 Vit D normal)	29	7
Infección Tejidos Blandos	13	10	3
Infección Vías Urinarias	12	12	0
Hipertensión Arterial	11 (1 Vit D normal)	3	7
Diabetes Mellitus	29	24	5
Choque Séptico	15	12	3



**Gráfico 1.**



**Gráfico 2.**



**Gráfico 3.**

La prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en la serie de pacientes analizados fue; valores normales 1 paciente (1.7%) deficiente 49 pacientes (81.7%) insuficiente 10 pacientes (16.7%).

25% de los pacientes analizados cumplieron con criterios de Choque séptico con una mortalidad del 20%. Niveles de Vitamina D (media) en pacientes que fallecieron fue de 14.4 DE  $\pm$ 9.3 y en grupo de pacientes que sobrevivieron fue 13.6  $\pm$ 7 (p= 0.727).

Niveles de Vitamina D identificados en cada patología y su distribución se muestran en la **Tabla 2**.

Patología Asociada		Vitamina D media	Valor de p
CHOQUE SÉPTICO	SÍ	14.75	0.581
	NO	13.5	
DM2	SÍ	13.7	0.93
	NO	13.8	
DESNUTRICIÓN	SÍ	9.5	0.42
	NO	13.9	
INFECCIÓN DE TEJIDOS BLANDOS	SÍ	14.7	0.60
	NO	13.5	
NEUMONÍA	SÍ	14.1	0.63
	NO	13.2	
IVU	SÍ	11.01	0.26
	NO	14.3	
HAS	SÍ	18.2	0.02
	NO	12.8	

Se realizó prueba T de Student para identificar diferencias estadísticas en las medias de niveles de Vitamina D al presentar elevación de la escala de APACHE y SOFA sin encontrar diferencias significativas. **Tabla 3**.

Escala de Severidad		Vitamina D media	Valor de p
APACHE	SÍ	13.64	0.57
	NO	15.66	
SOFA	SÍ	14.2	0.63
	NO	13.3	

Se realizó un modelo de regresión logística lineal multivariada para identificar variables independientes que impactaron en la mortalidad. De todas las variables analizadas las que tuvieron significancia estadística fueron; días de estancia intrahospitalaria ( $p=0.003$ ), ventilación mecánica ( $p=0.002$ ), SOFA alto ( $p=0.048$ ). La deficiencia o insuficiencia de vitamina D no tuvo impacto en la mortalidad en nuestro modelo estadístico.

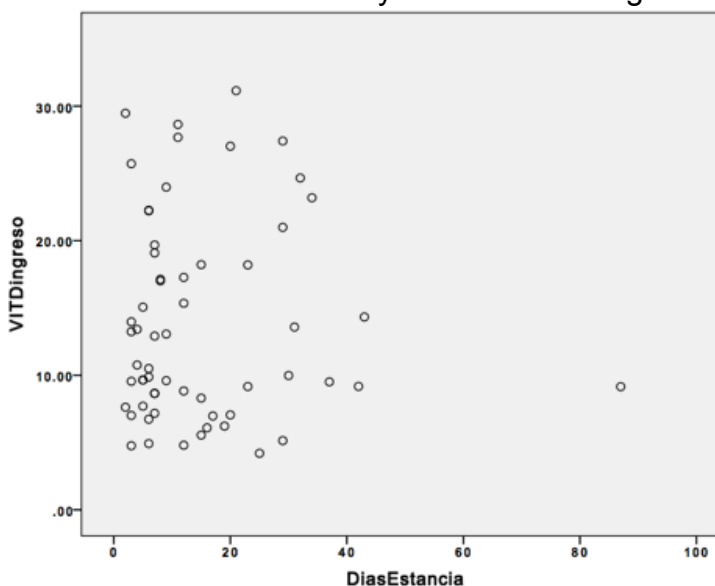
Al momento de ingreso niveles de Vitamina D fueron mayores que aquellos presentados al egreso de los pacientes (13.8 vs 12.9)  $p=0.37$ . 73% de pacientes con CHOQUE SÉPTICO 73% tuvieron DEFICIENCIA.

Se utilizó la prueba de Chi cuadrada para identificar si la presencia de insuficiencia o deficiencia se asociaban a choque séptico sin encontrar resultados significativos. (insuficiencia  $p=0.16$ ; deficiencia  $p=0.92$ )

Se realizó análisis multivariado entre insuficiencia de Vitamina D y escalas de mortalidad identificando una relación entre un APACHE alto al ingreso y la presencia de insuficiencia ( $p=0.026$ ). Éste resultado se acentuaba al momento de presentar SOFA y APACHE altos ( $p=0.001$ ). Se realizó el mismo análisis tomando a la DEFICIENCIA como variable de desenlace identificando de manera similar una relación positiva ( $p<0.001$ ). APACHE ( $p=0.45$ ) Edad ( $p=0.52$ ). APACHE de 18 con el único paciente que tuvo VitD normal.

**Tabla 4.** Correlación No Paramétrica de días de estancia y Vitamina D al ingreso

Días de Estancia	Promedio de Niveles de Vitamina D a ingreso
1 - 5	12.68
6 - 10	13.73
11 - 15	14.92
16 - 20	10.67
21 - 25	15.67
26 - 30	17.84
> 31	14.19



No existe una correlación entre los días de estancia intrahospitalaria y los niveles de Vitamina D al ingreso; presentando únicamente una tendencia hacia niveles de deficiencia; resultado de la alta prevalencia de la misma. ( $\sigma =0.98$ ). Único paciente con nivel de Vitamina D normal con 20 días de estancia intrahospitalaria.

## X. DISCUSIÓN

Se confirmó la alta prevalencia de niveles bajos de Vitamina D en pacientes infectados y con datos de respuesta inflamatoria sistémica en población mexicana. La mayoría de las investigaciones previas sin incluir pacientes hispanos o latinoamericanos en su mayoría; a diferencia del presente estudio, que es toda la población. Se puede considerar a nuestra muestra aún más vulnerable que una población caucásica; ya que el fototipo de piel según Fitzpatrick es IV a V. Una persona con un fototipo de piel V requiere al menos 5 a 10 veces más exposición solar en comparación con una persona con tipo de piel II para producir previtamina D3. Incluyendo además una dieta deficiente y un metabolismo alterado por inflamación y perfusión tisular inadecuada.<sup>2</sup>

Braun<sup>21</sup> desarrolló la serie de pacientes críticos más grande de la cual fue evaluada la deficiencia de Vitamina D hasta el momento (1, 325 pacientes) donde a pesar de un punto de corte diferente para los niveles de deficiencia de Vitamina D ( $< 15$  ng/mL) se tiene una prevalencia igual de significativa en combinación de insuficiencia y deficiencia al del presente estudio (86% vs 98% respectivamente). Los bajos niveles son importantes ya que las células del sistema inmune innato y adaptativo expresan receptores de la vitamina D y responden a la estimulación por 1, 25-dihidroxitamina D. La deficiencia de vitamina D conduce a defectos en la función de los macrófagos relacionados con la fagocitosis, la quimiotaxis y la producción de citoquinas proinflamatorias. Desempeña además un papel clave vinculando la activación del receptor tipo Toll y a las respuestas antimicrobianas en la inmunidad innata.<sup>22</sup> Dichos mecanismos moleculares no tienen el impacto esperado sobre mortalidad y los días de estancia intrahospitalaria demostrados en la bibliografía

No existe una relación entre los niveles de Vitamina D y la mortalidad. Los 12 pacientes que fallecieron durante su estancia intrahospitalaria presentaron tanto insuficiencia (25% = 3 pacientes) como deficiencia (75% = 9 pacientes). Con un promedio de niveles de Vitamina D de  $14.49 \pm 9.44$ . En comparación con el grupo de pacientes que sobrevivieron que fue de  $13.6 \pm 7$  ( $p = 0.727$ ). Existe además el estudio de Gindee<sup>23</sup> donde utiliza los niveles de deficiencia de Vitamina D como predictores de severidad en pacientes con sepsis. La actividad de la Vitamina D sobre el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (suprimiendo niveles de renina plasmática)<sup>16</sup>, la función endotelial (proliferación y migración de células musculares lisas en endotelio)<sup>17</sup> y el estado pro-inflamatorio (aumentando la producción de IL-10 y una alteración en la retroalimentación negativa del factor nuclear  $\kappa\text{-}\beta$ )<sup>19</sup> no tienen el efecto perjudicial suficiente para verse reflejado sobre la mortalidad o la severidad del cuadro séptico en pacientes infectados.

La deficiencia de Vitamina D no se asoció con mayores días de internamiento en el servicio de Medicina Interna; observando incluso una relación inversa con mayores niveles de Vitamina D en pacientes con mayor estancia intrahospitalaria. Dicha premisa no es consecuente con la bibliografía existente. En el estudio de Higgins<sup>24</sup> se asoció con mayor estancia en UCI así como el estudio de Zittermann<sup>25</sup> donde la duración de estancia en UCI fue significativamente mayor en pacientes con deficiencia de vitamina D en comparación con pacientes con niveles adecuados. Recientemente Alizadeh<sup>26</sup> reportó resultados similares. Al contrario de estudios como Amrein<sup>27</sup>, Venkatram<sup>28</sup> y de Aygencel<sup>29</sup> donde la correlación entre niveles bajos de Vitamina D y días de estancia intrahospitalaria no fue detectada. Los efectos pleiotrópicos de la Vitamina D no traducen en un mejor metabolismo, menor riesgo de falla orgánica múltiple o en inmunidad más eficiente que disminuya los días necesarios para restablecer un correcto funcionamiento del organismo.

Utilizando estrategias analíticas se demostró que la combinación de una escala de severidad alta (APACHE II) datos de falla orgánica múltiple (SOFA) y la deficiencia o insuficiencia de Vitamina D tienen un impacto sobre la mortalidad de pacientes hospitalizados. Confirmando la utilidad de dichas escalas para identificar pacientes clínicamente graves, añadiendo la importancia de valores bajos de Vitamina D en éste grupo. Es esperado que escalas como APACHE II identifiquen la gravedad del cuadro en un paciente séptico; de forma adicional éste estudio relaciono a los pacientes con puntajes más altos de dicha escala con los niveles más bajos de Vitamina D. Que si bien no correlacionan con mortalidad si traducen alteración sobre niveles de leucocitos, plaquetas, aumento de azoados y alteraciones hidroelectrolíticas; todos los cuales son parámetros que determinan la escala de APACHE II y SOFA. Es importante destacar que un estado deficiente definido por un biomarcador nutricional cuando uno se encuentra sano a menudo no aumenta la susceptibilidad a la enfermedad, pero éste mismo marcador tomado en el momento de la enfermedad crítica refleja la gravedad de su estado y no un estado nutricional; observado en presente estudio en el predominio de deficiencia en pacientes fallecidos y a la combinación de APACHE y SOFA elevados.

Durante el periodo intrahospitalario se esperaría un aumento de niveles de Vitamina D secundario al tratamiento antimicrobiano adecuado así como una correcta reanimación en pacientes con Choque Séptico; sin embargo en presente estudio no se observó dicha asociación. Pacientes con una evolución adecuada posterior a una larga estancia intrahospitalaria mantuvieron niveles bajos de Vitamina D con una disminución no significativa respecto a niveles de ingreso. Se atribuye la poca mejoría; el menor grado de exposición solar en el paciente internado así como una dieta libre de cualquier componente con Vitamina D. Pacientes con Choque Séptico recibieron dieta enteral desde su ingreso adicionada con complejo multivitamínico, la cual no fue suficiente para complementar dicha deficiencia.



La patología mayormente identificada en pacientes con niveles bajos de Vitamina D fue Neumonía; la cual incrementa la hipótesis de que existe un aumento en infecciones respiratorias por menos exposición solar así subsecuentemente niveles bajos de Vitamina D. Necesitando un nuevo análisis similar al presente durante el periodo de invierno y verificar su asociación; ya que el presente estudio fue realizado en los meses de Marzo a Junio predominando un clima nublado, sin gran exposición solar. En pacientes desnutridos se observó la esperada deficiencia de Vitamina D ( $9.56 \pm 2.03$ ).

El presente estudio tiene las siguientes debilidades. En primer lugar, el tamaño de la muestra no resulta significativo creando un sesgo para los resultados del estudio. En segundo lugar, el seguimiento no fue el suficiente para evaluar mortalidad de forma significativa así como determinar un pronóstico de los pacientes en estudio. Tercero, el número de defunciones no fue el suficiente para evaluar en éste grupo en concreto las variaciones en los niveles de Vitamina D. La vitamina D es potencialmente un agente nutricional adicional atractivo para la sepsis, dado su bajo costo y bajo riesgo de toxicidad y efectos secundarios. Se debe continuar sobre esta línea de investigación para evaluar la eficacia y seguridad de un régimen con altas dosis en el paciente crítico, determinando el impacto de esta medida terapéutica en la morbimortalidad.

## **XI.CONCLUSIÓN**

Presente estudio es el segundo en una cohorte de pacientes graves realizado en México; recalando la elevada prevalencia de la deficiencia de Vitamina D en correlación con estudio previo. La deficiencia de Vitamina D tiene una elevada prevalencia en los enfermos con sepsis y choque séptico, correlacionando con la gravedad y la probabilidad de disfunción orgánica. En este estudio no se encontró relación estadísticamente significativa con la mortalidad y días de estancia hospitalaria. Además, se necesitan estudios clínicos prospectivos bien diseñados con un tamaño de muestra adecuado para evaluar la correlación entre el nivel sérico de vitamina D y la mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Los resultados pueden servir de base para futuras investigaciones permitiendo el uso de suplementación de Vitamina D de forma intrahospitalaria.

## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Esper, C.R. Prevalencia de deficiencia de vitamina D en el enfermo grave, *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2013;27(1):33-37
2. Holick, M. F. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine* (2007) 357, 266–281
3. Holick MF, The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention, *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153-165.
4. Blunt JW, DeLuca HF, Schnoes HK. 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D3. *Biochemistry*. 1968;7:3317–3322.
5. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770e6.
6. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH: Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:685–698
7. Richard R. Watkins. The role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications *Journal of Infection* (2011) 63, 321e326
8. Hart GR. Medical Conditions Associated with Vitamin D Deficiency and the Clinical Consequences. *Review Series Volume 1*, Sept 2004;1
9. Holick MF. Biologic effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared, and vitamin D for health. *Anticancer*. 2016;36:1345– 56.
10. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28. [Erratum, *Am J Clin Nutr* 2006;84:1253.]
11. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Llewellyn DJ, Kienreich K, Soni M. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013;12:976–89.
12. Anderson, J. L. *et al.* Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am. J. Cardiol.* 106, 963–968 (2010).
13. Lee, P Vitamin D deficiency in the intensive care unit: an invisible accomplice to morbidity and mortality, *Intensive Care Med* (2009) 35:2028–2032 DOI 10.1007/s00134-009-1642-x
14. Lee, P Vitamin D Deficiency in Critically Ill Patients *New England Journal of Medicine* (2009) 360;18
15. Murr C, Pilz S, Grammer TB, Kleber ME, Meinitzer A, Boehm BO, et al. Vitamin D deficiency parallels inflammation and immune activation, the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(12):2205–12.
16. Forman, J. P., Williams, J. S. & Fisher, N. D. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension* 55, 1283–1288 (2010).
17. Chitalia, N., Recio-Mayoral, A., Kaski, Vitamin D deficiency and endothelial dysfunction in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Atherosclerosis* 220, 265–268 (2012).
18. Evrard S. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers, *Clinica Chimica Acta* 438 (2015) 401–414
19. Clements, M. R. *et al.* The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 37, 17–27 (1992).
20. Singer M, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
21. Bischof MG, Heinze G, Vierhapper H. Vitamin D status and its relation to age and body mass index. *Horm Res* 2006;66:211e5.
22. Braun A.B, Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality, *Crit Care Med* 2012 Vol. 40, No. 1

23. Ginde AA, Camargo CA, Shapiro NI. Vitamin D insufficiency and sepsis severity in emergency department patients with suspected infection. *Acad Emerg Med* 2011;18:551e4.
24. Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, Sillau SH, Sufit AJ, Heyland DK. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:713–20.
25. Zittermann A, Kuhn J, Dreier J, Knabbe C, Gummert JF, Börgermann J. Vitamin D status and the risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events in cardiac surgery. *Eur Heart J* 2013;34:1358–64.
26. Alizadeh N, Khalili H, Mohammadi M, Abdollahi A. Serum Vitamin D levels at admission predict the length of intensive care unit stay but not in-hospital mortality of critically ill surgical patients *J Res Pharm Pract* 2015;4:193–8.
27. Amrein K, Zajic P, Schnedl C, Waltensdorfer A, Fruhwald S, Holl A, *et al.* Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit Care* 2014;18:R47.
28. Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M, Salako A, Patel M, Diaz-Fuentes G. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care* 2011;15:R292.
29. Aygencel G, Turkoglu M, Tuncel AF, Candir BA, Bildaci YD, Pasaoglu H. Is Vitamin D insufficiency associated with mortality of critically ill patients? *Crit Care Res Pract* 2013;2013:856747.