

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “EDUARDO LICEAGA”**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA  
DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA D SÉRICOS  
CON PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA EN  
SUJETOS CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA**

**PRESENTA: DR. JESÚS IGNACIO MAZADIEGO CID**

**ASESOR DE TESIS: DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS**

**CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2023**



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.

**ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA D SÉRICOS  
CON PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA EN  
SUJETOS CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA**

## DEDICATORIAS

A mis pacientes, quienes me permitieron acompañarlos durante los momentos más difíciles, por permitirme aprender el proceso natural de la enfermedad y poder realizar modificaciones en este en medida de lo posible, por dejarme atender sus complicaciones y sobre todo por dejarme brindar el mejor manejo y acompañamiento al final de la vida. Finalmente, por darme la posibilidad de aprender cada día, con el objetivo de potenciar mis capacidades clínicas. También, a todos los familiares de mis pacientes, por su confianza y por poner en mis manos al ser más valioso que tienen, en un momento tan complicado y vulnerable.

A mi madre, Leticia Cid y mi padre, Jesús Mazadiego, por ser siempre ejemplos de integridad, honestidad, empatía, pasión y superación; por ser los pilares fundamentales de mi vida, por darme amor y apoyo incondicional, por acompañarme en cada paso que he dado durante toda mi vida; por impulsarme cada día y motivarme a dar el máximo esfuerzo en todo lo que hago; por destinar sin titubear, todo ese tiempo, esfuerzo y recursos para mi desarrollo personal y profesional.

A mi familia por siempre incentivar me. Principalmente a mi tía Lidia Cid, por ser mi segunda madre; por estar siempre ahí desde que era pequeño; por fungir como mentora y cómplice en cada etapa de mi vida.

A mis amigos, por estar conmigo en los momentos felices; pero sobre todo por acompañarme en los momentos difíciles. Por ayudarme en mi crecimiento personal y profesional. En particular a Andrea Alcocer y Luis Mena, quienes durante este tiempo de forma incondicional me escucharon, acompañaron, apoyaron e impulsaron.

## AGRADECIMIENTOS

Al Hospital General de México “Eduardo Liceaga” y al servicio de Medicina Interna por haberse convertido en mi segunda casa. Donde he crecido como persona y como médico.

A mi asesor, el Dr. Rogelio Zapata porque con sus enseñanzas y al ser un ejemplo como médico, impactó muy tempranamente en mi formación como residente. Me motivó e hizo crecer mi gusto por la medicina interna y la investigación. Además, por ser excelente tutor, quien siempre se dio el tiempo y que con gran paciencia me apoyó en cada etapa de la elaboración de esta tesis.

A los tres jefes de servicio que estuvieron durante mi desarrollo como médico residente, quienes de manera única tuvieron un impacto positivo en mí. Los tres se desempeñaron con honestidad, equidad, gran empatía y dedicación. Siempre apoyando a todos mis compañeros residentes. En especial agradezco el apoyo y su participación en mi desarrollo profesional, al Dr. Víctor H. Rosales quien constantemente con su particular calidez, me enseñó que una etapa tan compleja como lo es la especialización médica, podía ser una etapa agradable llevada a cabo en un espacio de confianza y compañerismo.

A todos mis maestros en Medicina Interna y las diversas Subespecialidades, porque con dedicación y experiencia me compartieron sus valiosos conocimientos.

A mis compañeros residentes, quienes fungieron como tutores y también a los que me permitieron participar en su desarrollo profesional.

## ÍNDICE

<b>DEDICATORIAS</b>	.....	<b>02</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	.....	<b>03</b>
<b>ÍNDICE</b>	.....	<b>04</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	.....	<b>05</b>
<b>RESUMEN</b>	.....	<b>06</b>
<b>CONTENIDO</b>		
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	.....	<b>07</b>
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	.....	<b>13</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b>	.....	<b>15</b>
<b>4. FUNDAMENTO TEÓRICO</b>	.....	<b>16</b>
<b>5. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN</b>	.....	<b>31</b>
<b>6. METODOLOGÍA</b>	.....	<b>32</b>
<b>7. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>	.....	<b>37</b>
<b>8. DISCUSIÓN</b>	.....	<b>45</b>
<b>9. CONCLUSIÓN</b>	.....	<b>49</b>
<b>10. REFERENCIAS</b>	.....	<b>50</b>
<b>12. ANEXOS</b>	.....	<b>58</b>

## **ABREVIATURAS**

**25 (OH) D:** 1,25-dihidroxitamina D

**ACLF:** Acute on chronic liver failure

**ALB:** Albúmina

**ALT:** alanina aminotransferasa

**AST:** aspartato aminotransferasa

**BT:** Bilirrubina total

**CHILD-PUGH:** Modified scale of Child-Turcotte

**CR:** Creatinina

**DM:** Diabetes Mellitus

**EASL:** European Association for the Study of the Liver

**EH:** Encefalopatía hepática

**EHC:** Enfermedad hepática crónica

**IBP:** Inhibidor de bomba de protones

**IC:** Intervalo de confianza.

**INR:** Índice internacional normalizado

**HB:** Hemoglobina

**HAS:** Hipertensión arterial sistémica

**MELD-NA:** Model for end-stage Liver Disease adjusted for sodium

**NALFD:** Non-alcoholic fatty liver disease

**LRA:** Lesión renal aguda

**PCR:** Proteína C reactiva

**PBE:** Peritonitis bacteriana espontánea

**OR:** Odds Ratio

**RR:** Riesgo relativo

**STD:** Sangrado de tubo digestivo

**VHB:** Infección por virus de hepatitis B

**VHC:** Infección por virus de hepatitis C

## RESUMEN

### Introducción:

La vitamina D tiene un efecto inmunomodulador. Hay múltiples estudios que asocian la disminución de los niveles séricos de vitamina D con el diagnóstico de infecciones. Sin embargo, actualmente no hay información suficiente que evalúe la asociación de los niveles séricos de vitamina D con el diagnóstico de PBE.

### Objetivo:

Determinar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D con el diagnóstico de peritonitis bacteriana en sujetos con ascitis con enfermedad hepática crónica.

### Metodología:

Se realizó un diseño de cohorte observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Se efectuó análisis univariado para describir las variables cualitativas presentado como frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas, se llevó a cabo la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar su distribución. Para el análisis bivariado se asociaron los niveles séricos de vitamina D entre sujetos con y sin peritonitis bacteriana. Para la comparación de dichas variables entre dos grupos se empleó la prueba de T student como prueba paramétrica. Para evaluar la distribución de las frecuencias relativas de las categorías de las variables cualitativas se empleó la prueba de  $\chi^2$ . Finalmente se evaluó el tamaño del efecto con la prueba de D de Cohen.

### Resultados:

La media de los valores séricos de vitamina D fueron menores en los sujetos que padecieron PBE con significancia estadística ( $16.21 \pm 8.49$  vs.  $21.36 \pm 9.66$ ),  $P 0.010$ . Se realizó el cálculo por D de Cohen, evidenciando un tamaño del efecto de 0.9.

### Conclusión:

Se puede confirmar la asociación entre la disminución en los niveles séricos de vitamina D y el diagnóstico de peritonitis bacteriana en sujetos con enfermedad hepática crónica.

## 1. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad hepática crónica (EHC) es causada por un deterioro en las funciones hepáticas durante más de seis meses<sup>1</sup>. El espectro de esta enfermedad es amplio, siendo inicialmente asintomática, seguida de una fase sintomática en la cual aparecen las descompensaciones como la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), la encefalopatía hepática (EH), la ictericia no obstructiva o la hepatitis aguda sobre crónica (ACLF)<sup>1,2</sup>. Posteriormente evoluciona en algunos pacientes a cirrosis hepática.

La EHC y sus descompensaciones tienen una alta tasa de prevalencia, morbilidad y mortalidad; tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo<sup>2,3</sup>. A nivel mundial la EHC es causante de aproximadamente 2 millones de muertes anuales, de las cuales la mitad son por cirrosis y descompensación de la falla hepática. La otra mitad es causada por hepatitis virales y carcinoma hepatocelular<sup>4</sup>. Además, a nivel mundial la cirrosis y sus descompensaciones representan la tercera causa de muerte<sup>3</sup>.

La alta tasa de prevalencia alrededor del mundo es causada por la diversidad etiológica de la EHC. Ya que esta puede ocurrir secundaria a infecciones virales por VHB y VHC; la obesidad, la cual puede generar hígado graso no alcohólico; el alcoholismo, el cual puede desencadenar hígado graso alcohólico; las enfermedades autoinmunes, como la hepatitis autoinmune y la colangitis biliar primaria; y algunas otras causas mucho menos frecuentes como la sobrecarga de cobre o de hierro<sup>3,4</sup>. La causa más común de EHC a nivel mundial es la enfermedad hepática relacionada al alcohol<sup>5</sup>, seguida por la enfermedad hepática relacionada a esteatohepatitis no alcohólica<sup>6</sup>, y la tercera causa más común son las hepatitis virales<sup>3</sup>.

Mundialmente las causas de muerte en pacientes con EHC difieren etiológicamente entre hombres y mujeres. La mortalidad en varones representó respectivamente: 31.5% por hepatitis B, 27.3% por esteatohepatitis alcohólica, 25.5% por hepatitis C; 7.7% por esteatohepatitis no alcohólica y 8% debido a otras causas. Respecto a la mortalidad de la EHC en mujeres representó respectivamente: 24.1% por hepatitis B, 26.7% por hepatitis C, 20.6% por esteatohepatitis no alcohólica, 11.3% por esteatohepatitis alcohólica y 17.3% por otras causas <sup>7</sup>. Con base en la información se identificó que hay una diferencia entre las diversas etiologías y mortalidad entre hombres y mujeres, siendo la causa más común de muerte en ambos géneros la hepatitis B, sin embargo, en hombres la esteatohepatitis alcohólica cobra especial relevancia en contraste con la esteatohepatitis no alcohólica que predomina como causa de muerte en mujeres, asimismo otras causas como las autoinmunes.

Es común cursar con EHC con más de un factor causal, lo cual conduce a una progresión más rápida hacia la cirrosis hepática<sup>1,7</sup>. Así mismo, factores como los cambios en el estilo de vida, como en el aumento en actividad física o la suspensión del alcoholismo; vacunación para hepatitis B o el tratamiento de erradicación para las hepatitis virales, han logrado disminuir tanto la prevalencia de EHC, así como la velocidad en la progresión de esta a cirrosis hepática<sup>1</sup>.

La EHC está causada por inflamación crónica del hígado la cual puede desarrollar fibrosis progresiva difusa. En este fenómeno la arquitectura hepática normal es reemplazada inicialmente por nódulos hepáticos regenerativos, los cuales evolucionan progresivamente a un proceso de fibrosis denominado como cirrosis hepática. La progresión a cirrosis tiene un periodo variable de evolución que puede variar desde semanas hasta meses e incluso años <sup>2,8</sup> y este no ocurre en todos los pacientes con EHC.

La distorsión de las estructuras histológicas conduce a un aumento en las resistencias vasculares portales, conllevando al desarrollo de hipertensión portal<sup>9,10</sup>. Sumado a estos cambios, a nivel molecular ocurre un desequilibrio en la circulación intrahepática entre los agentes vasoconstrictores y los agentes vasodilatadores. El principal vasodilatador involucrado en la fisiopatología es el óxido nítrico, conforme avanza la fibrosis hepática las células endoteliales disminuyen su producción, resultando en un aumento de la presión portal<sup>9</sup>. A nivel sistémico la vasodilatación esplácnica progresiva guarda gran relevancia, ya que las resistencias vasculares sistémicas dependen en una cuarta parte de la circulación esplácnica por lo cual existe una disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo de forma secundaria<sup>10</sup>. Como resultado hay llenado arterial insuficiente y activación de sistemas vasoconstrictores neurohumorales, como el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la vasopresina.

Se ha identificado la relación entre el grado de hipertensión portal con el riesgo de complicaciones<sup>1</sup>. Los mecanismos compensadores de forma inicial buscan evitar la vasodilatación, generando retención de sodio y agua con el objetivo de aumentar el volumen plasmático. Lo anterior aunado al aumento progresivo de la presión portal puede producir fuga al denominado “tercer espacio”, generando el desarrollo de ascitis<sup>8,9</sup>. Conforme la enfermedad progresa la vasodilatación esplácnica aumenta, lo cual perpetúa la hipotensión. Como respuesta fisiológica y como mecanismo compensador se activan los vasoconstrictores, los cuales pueden causar deterioro de la función renal como lesión renal aguda e incluso síndrome hepatorenal<sup>10,11</sup>. El aumento en la presión portal puede generar dilatación de los vasos colaterales en los sitios de unión entre la circulación sistémica y la portal; como sucede en la unión gastroesofágica, lo cual resulta en la formación de várices<sup>8</sup>, las cuales al superar la capacidad elástica intrínseca del vaso pueden romperse y sangrar.

Finalmente, la hipertensión portal, el deterioro de la función hepática y la disfunción inmunitaria predisponen a los pacientes con EHC descompensada a presentar infecciones bacterianas<sup>1,10</sup>. En estos pacientes el riesgo de presentar sepsis aumenta de dos a seis veces más respecto a la población general<sup>1</sup>. El porcentaje de infección en el área de hospitalización varía entre un 20-45%<sup>12</sup>. La relevancia de esto radica en que su presencia aumenta cuatro veces la mortalidad y el riesgo de falla orgánica múltiple. Frecuentemente las infecciones se relacionan con otras descompensaciones de la EHC como la EH, el sangrado variceal y la insuficiencia hepática aguda sobre crónica.

Los cambios histopatológicos producen cambios bioquímicos y fisiopatológicos, los cuales a su vez producen cambios físicos que son posibles de identificar en pacientes con EHC descompensada. A la exploración física los principales hallazgos sugestivos de EHC son la hipertrofia parotídea, la ictericia escleral, la ginecomastia, nevos rubíes, las “uñas de Terry” (caracterizadas por palidez del lecho ungueal principalmente en pulgar e índice), el eritema palmar (de predominio en las eminencias tenar e hipotenar), la pérdida de las características sexuales secundarias y las telangiectasias. En ocasiones los pacientes con EHC pueden cursar con hepatomegalia, aunque lo más frecuente es que cursen con disminución progresiva del tamaño hepático conforme avanza la enfermedad y/o esplenomegalia<sup>2,13</sup>.

Una de las principales descompensaciones de la EHC es la ascitis, la cual se caracteriza por aumento de la circunferencia abdominal. Se puede clasificar según su evolución en recurrente o refractaria y según su grado de afección en grado 1 o leve: la cual es únicamente identificable por ecografía, grado 2 o moderada: que cursa con signos clínicos como la matidez cambiante y la ola ascítica de Morgagni y el grado 3 o grave: que se manifiesta como ascitis a tensión<sup>13</sup>.

Otra complicación frecuente es la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), la cual se define como la infección bacteriana del líquido de ascitis sin ninguna fuente secundaria identificable<sup>14,15</sup>. El curso clínico es muy heterogéneo y no es siempre evidente. Los síntomas más comunes son dolor abdominal, vómito y diarrea. Al no cursar con síntomas específicos y al ser incluso algunas veces asintomática, todo paciente hospitalizado con alguna otra descompensación debe ser tamizado<sup>13</sup>.

El diagnóstico de PBE se establece mediante el análisis del líquido ascítico obtenido por paracentesis<sup>15</sup>. En este debe haber un recuento de células polimorfonucleares  $\geq 250$  células/mm<sup>3</sup> o un cultivo positivo, posterior a haber descartado alguna causa de peritonitis secundaria<sup>13,15</sup>. El 60% de los pacientes con peritonitis clínica tienen cultivos negativos<sup>16,17</sup>. La importancia de esta entidad nosológica radica en que cursa con una elevada tasa de mortalidad intrahospitalaria, siendo de un 20-40% en pacientes con EHC hospitalizados<sup>18</sup>.

La vitamina D tiene su principal función en el metabolismo del calcio y el fósforo, manteniendo la homeostasis de la mineralización ósea<sup>19</sup>. Además, se ha observado que participa en otros sistemas como el sistema gastrointestinal, el sistema inmune, el sistema musculoesquelético, el sistema cardíaco y el sistema nervioso<sup>19,20,21</sup>. La vitamina D tiene un efecto modulador de la respuesta inmune, particularmente en la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa a través de diversas funciones inmunomoduladoras. Actúa principalmente en los granulocitos, en las células dendríticas, en los macrófagos y en los linfocitos<sup>22,23</sup>. Se ha evidenciado que en la mayoría de estas células hay receptores de vitamina D y de  $1\alpha$ hidroxilasa<sup>24,25</sup>.

Así mismo, la vitamina D guarda un papel fundamental en la homeostasis intestinal, activando las células especializadas del epitelio gastrointestinal denominadas células de Paneth y las células de la lámina propia y evitando el sobrecrecimiento

de bacterias en el intersticio<sup>26,27</sup>. Se ha observado que si la lámina propia es invadida por bacterias, las células del sistema inmune innato como los macrófagos y las células del sistema inmune adaptativo, como la células dendríticas y linfocitos TH1/TH17, se encargan de limitar la invasión. Posterior a la erradicación, la vitamina D regula la respuesta celular inhibiendo a los linfocitos TH1 y TH17 y estimulando a los linfocitos T reguladores<sup>28</sup>.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La EHC es un padecimiento altamente prevalente a nivel mundial, el cual afecta a la población principalmente en la edad productiva, confiere una alta tasa de morbilidad y mortalidad, siendo una de las primeras causas de muerte a nivel mundial. La mortalidad aumenta conforme se agregan las denominadas descompensaciones. El aumento en la tasa de mortalidad es mayor en el caso de peritonitis bacteriana espontánea.

Actualmente, el diagnóstico de PBE se realiza con base en la sospecha clínica cuando la enfermedad es sintomática, complementado con el aumento en el conteo de leucocitos a expensas de neutrófilos o al menos el aislamiento en cultivos de un agente etiológico compatible. Sin embargo, el conteo de neutrófilos puede ser afectado por múltiples factores, resultando inespecífico. Sumado a esto, los cultivos bacteriológicos sólo son positivos en la mitad de los casos. Por lo que actualmente el diagnóstico de PBE esta limitado por las opciones a las que tenemos acceso. Por lo cual resulta necesario evaluar algunos otros marcadores que se relacionen con el desarrollo de PBE.

En la actualidad se han sugerido algunas asociaciones entre diferentes biomarcadores con el diagnóstico de PBE. Sin embargo, hasta la actualidad ninguno ha resultado una herramienta que pueda sustituir al conteo de neutrófilos o el cultivo. Por lo cual es relevante identificar biomarcadores que se asocien con el diagnóstico de PBE. Que posteriormente puedan resultar en técnicas de diagnóstico temprano.

Un biomarcador que se ha evaluado es la vitamina D. Esta vitamina aumenta durante la infección por su efecto inmunomodulador. Sin embargo, no contamos con

información suficiente que justifique su uso, ya que no se ha estimado la relación que guarda con el diagnóstico de PBE. Por lo anterior, en este estudio se evaluó la asociación de los niveles séricos de vitamina D con la presencia de peritonitis bacteriana de forma retrospectiva.

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuál es la asociación entre la disminución de vitamina D sérica y el desarrollo de PBE en sujetos que padecen EHC?

### 3. JUSTIFICACIÓN.

Debido a que la PBE es relevante en el pronóstico y evolución de los pacientes con insuficiencia hepática crónica, la identificación de esta se ha vuelto prioritaria. Actualmente las herramientas diagnóstico se encuentran limitadas. Por lo que la identificación de asociaciones de biomarcadores con PBE podría resultar en potenciales herramientas diagnósticas.

Es ampliamente conocido el papel que juega la vitamina D como inmunomodulador en procesos infecciosos. Esta vitamina no es modificada por muchos factores como en el caso de la cifra absoluta de neutrófilos en líquido de ascitis o el desarrollo de bacterias en cultivos del líquido de ascitis. Entonces es importante evaluar la asociación entre la vitamina D con las infecciones en pacientes con EHC y en el caso particular de la PBE.

Sin embargo, hay muy pocos estudios que evalúen la relación entre los niveles séricos de vitamina D con el desarrollo de PBE. En este contexto, se evaluó la asociación para generar información útil que ayude a justificar el uso de esta determinación en el protocolo diagnóstico de peritonitis. El fin de esta investigación es su publicación científica para contribuir en el conocimiento del tema y aportar evidencia entre esta asociación para que posteriormente se puedan realizar estudios prospectivos con un diseño que pueda soportar el uso de la vitamina D sérica como potencial herramienta diagnóstica y/o pronóstica.

#### 4. ANTECEDENTES.

Para el tema de estudio de la presente tesis se revisó la literatura actual hasta el mes de julio del 2023. Se realizó una búsqueda de forma deductiva a nivel internacional y nacional. Se realizó la búsqueda por términos MESH "infection" AND "Vitamin D"; posteriormente "Liver Cirrhosis" AND "Vitamin D"; y finalmente "Peritonitis" AND "Vitamin D", en los buscadores científicos Pubmed, Scopus, Ebsco, google académico y Scielo.

La vitamina D, en específico la 1,25-dihidroxitamina D o también denominada 25(OH) vitamina D, tiene efecto en muchos sistemas más allá de su utilidad en el sistema musculoesquelético. En particular en el sistema inmune, actúa tanto en el sistema inmune innato como en el sistema inmune adaptativo. Se ha identificado que la deficiencia en la vitamina D aumenta el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes<sup>29,30</sup>. Además, la disminución en la concentración sérica de la vitamina D se ha asociado con el aumento de la mortalidad en pacientes con infecciones graves y sepsis<sup>31</sup>. Con el objetivo de unificar los criterios en la clasificación de la disminución de la vitamina D se ha planteado una clasificación dependiendo de los niveles séricos; siendo clasificada en deficiencia: <20 ng/mL, insuficiencia: 20-29 ng/mL y niveles normales: 30-90 ng/dL<sup>30,31,32,33</sup>.

Múltiples estudios han evaluado la relación entre la deficiencia de vitamina D con desenlaces desfavorables como el aumento de la morbilidad y la mortalidad. Por citar un ejemplo, en el estudio realizado por Vanichkulbodee et. al. donde el objetivo fue evaluar la asociación entre la deficiencia de la vitamina D sérica y las escalas de severidad en pacientes con diagnóstico de sepsis. Realizaron un estudio observacional y transversal, conformado por una muestra de registros de 101 pacientes con diagnóstico de sepsis en el área de urgencias. En este estudio se

evidenció que el 87% de los sujetos evaluados padecían algún grado de insuficiencia de vitamina D. Las escalas utilizadas en el estudio fueron las de APACHE-II (Acute Physiology and chronic Health Disease Classification System II) y MEDS (Mortality in Emergency Department in Sepsis). Resultando que la media de la escala APACHE-II con -0.12, con un IC 95% de -0.22 a -0.006, y  $p=0.039$ ; y la media de la escala MEDS con -0.10, con un IC del 95% -0.17 a -0.02, y  $p=0.019$ <sup>34</sup>. Por lo que con base en los resultados presentados en este estudio se pudo concluir que existe una asociación estadísticamente significativa entre la deficiencia en los niveles séricos de 25 (OH) vitamina D y las puntuaciones de gravedad en los pacientes con diagnóstico de sepsis.

Se ha evaluado la relación en la disminución en la vitamina D sérica y el aumento en la tasa de mortalidad. Como en el estudio presentado por Li et al. Quienes tuvieron como objetivo evaluar la deficiencia en la vitamina D sérica y el aumento en la tasa de mortalidad en pacientes con diagnóstico de sepsis. Realizaron una revisión sistemática con metaanálisis, donde evaluaron 8 estudios con una muestra total de 1736 pacientes. El estudio demostró que la disminución en los niveles séricos de la 25 (OH) vitamina D se asoció de forma independiente con el aumento en la mortalidad en pacientes con diagnóstico de sepsis con un RR: 1.93,  $p<0.0001$ ;  $I^2=63\%$ . Además, se encontró una asociación entre el grado de deficiencia con la tasa de mortalidad, donde los pacientes con deficiencia grave de vitamina D (definida en este estudio como niveles séricos  $<10$  ng/ml) tienen mayor riesgo de mortalidad con RR 1.92,  $p<0.001$ <sup>35</sup>. Por lo que se puede concluir que existe una asociación entre la disminución en los niveles séricos de vitamina D y el aumento en la tasa de mortalidad.

Existen otros estudios como el realizado por De Haan et al., donde se evaluó la asociación entre la deficiencia sérica de vitamina D no sólo con la mortalidad, sino

también con el desarrollo de infección y sepsis. En el citado estudio el objetivo de la investigación fue evaluar la asociación entre la deficiencia de vitamina D sérica como factor de riesgo para el desarrollo de infección, sepsis y mortalidad en pacientes críticos, por medio de una revisión sistemática con metaanálisis. Se evidenció que los pacientes con niveles de 25 (OH) vitamina D séricos inferiores a 50 ng/ml se asociaron con el riesgo de padecer infección con un RR 1.49, con IC de 95% de 1.12 a 1.99 con  $P=0.007$ ; sepsis con un RR 1.46, con IC de 95% de 1.27 a 1.68 con  $P < 0.001$ ; y finalmente con mortalidad a los próximos 30 días con RR 1.79, con un IC del 95% de 1.49 a 2.16 con  $P < 0.001$ <sup>36</sup>. Por lo que en este estudio se puede concluir que de forma estadísticamente significativa la disminución en los niveles séricos de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de infección y sepsis, además de un mayor riesgo de muerte a los 30 días.

Por otro lado, existen varios estudios que han evaluado la asociación entre la disminución en los niveles séricos de la vitamina D con diferentes infecciones organoespecíficas, como en el caso particular de las infecciones de tracto respiratorio. Benchao et al. realizaron un estudio con diseño transversal, el cual fue conformado por una muestra total del registro de 31,466 pacientes, con el objetivo de evaluar la asociación entre la deficiencia en la vitamina D sérica y las infecciones en el tracto respiratorio. En su estudio dividieron a la población de acuerdo a los niveles séricos de vitamina D, en niveles normales (75 nmol/L), insuficiencia (50-74.9 nmol/L), deficiencia moderada (30-49.9 nmol/L) y deficiencia severa (<30.0 nmol/L). Para su análisis se realizó un modelo de regresión ajustado para la edad, sexo, raza y la estación del año. Evidenciaron que existe un riesgo elevado de presentar resfriado en los pacientes con insuficiencia de vitamina D sérica presentando un OR 1.15 con un IC 95% 1.03 a 1.28; deficiencia moderada presentando un OR 1.20 con un IC de 1.07-1.34); y deficiencia severa presentando un OR 1.28 con un IC de 95% 1.11-1.48. Todas las asociaciones con significancia

estadística con valor de  $p < 0.001$ . Además, se encontró un riesgo elevado de padecer infección por el virus de influenza y neumonía en los sujetos con insuficiencia de vitamina D sérica con un OR de 1.30 con un IC 95% 1.03-1.64; deficiencia moderada de vitamina D sérica con OR de 1.94 con un IC del 95% de 1.59-2.37; y deficiencia severa con un OR de 2.27 con un IC del 95% 1.66-3.12. Todos con significancia estadística con valor de  $p < 0,001^{37}$ . Por lo que se confirma la asociación entre la deficiencia de vitamina D sérica y el riesgo de infecciones de tracto respiratorio. Así mismo, se evidenció la asociación inversamente proporcional entre el grado de disminución en la vitamina D sérica y el riesgo de cursar con infecciones del tracto respiratorio alto (resfriado), así como del tracto respiratorio bajo (neumonía e infección por influenza).

Algunos otros estudios han evaluado la asociación entre otros patógenos virales con afección en el tracto respiratorio como la infección por SARS-COV2. Manojlovic et al. realizó un estudio con diseño observacional y prospectivo, el cual se conformó por una muestra de 74 sujetos. El objetivo del estudio fue evaluar la asociación entre la deficiencia sérica de la vitamina D y los desenlaces resultantes en la infección por SARS-COV2. El 52.7% de los pacientes evaluados presentaron algún grado de disminución en los niveles séricos de vitamina D, de estos el 44.6% presentaron deficiencia sérica de vitamina D ( $< 30$  nmol/l) y el 8.1% insuficiencia sérica de vitamina D (50-74.9 nmol/l). El estudio evidenció que los pacientes con infección severa por SARS-COV2 (definidos en este estudio como los sujetos que requirieron ingreso a terapia intensiva o terapia intermedia) presentaron niveles de vitamina D sérica inferiores respecto a los que no presentaron infección severa por SARS-COV2 con valores séricos de vitamina D de 20.5 vs. 32.9 nmol/l con valor de  $P = 0.007^{38}$ . Por lo que se puede concluir que existe una asociación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de vitamina D en pacientes con y sin infección severa por SARS COV2.

Posteriormente Disssanayake et al. realizaron una revisión sistemática con metaanálisis con el objetivo de evaluar la asociación entre la deficiencia de vitamina D sérica y la infección por SARS COV2, así como su severidad y la mortalidad. En su estudio se evaluaron un total de 76 estudios, para su análisis se establecieron en un mismo grupo a los pacientes con deficiencia o insuficiencia sérica de vitamina D. En este grupo de pacientes aumentó el riesgo de padecer infección por SARS-COV2 con un OR 1.46 con IC del 95% de 1.26-1.65 con valor de  $P < 0.0001$  y  $I^2 = 92\%$ ; además, la deficiencia o insuficiencia de la vitamina D sérica se asoció a un aumento en el riesgo de enfermedad grave (definida como estancia en la unidad de cuidados intensivos) con un OR 1.90 con IC del 95% de 1.52-2.38 con valor de  $P < 0.0001$  y  $I^2$  del 81%; respecto al desenlace de muerte se encontró que las concentraciones de 25 (OH) vitamina D resultaron menores en individuos que padecieron infección por SARS COV2 en comparación a los controles con una diferencia de media de -3.85 ng/ml con un IC de 95% de -5.44 a -2.26 con significancia estadística con valores de  $p < 0.0001$ <sup>39</sup>. Por lo que con base en los resultados obtenidos de esta revisión sistemática con metaanálisis se puede encontrar una asociación entre la disminución en los niveles de vitamina D sérica con el aumento en el riesgo de padecer infección por SARS COV2, el ingreso a terapia intensiva (COVID grave) y la muerte.

Otros estudios han evidenciado la relación entre la disminución de niveles séricos de vitamina D y otros tipos de infecciones pulmonares como la infección por micobacterias, en específico por M. Tuberculosis. Como en el estudio de casos y controles de Jaimni et al., en el cual se evaluaron 100 pacientes donde el 54% presentó deficiencia sérica de vitamina D. Se confirmó la correlación, siendo los niveles séricos de vitamina D sérica menores en los pacientes con infección por tuberculosis pulmonar con respecto a los controles sanos. Encontrando los valores

respectivamente de OR 19.4 con IC de 95% de 17.2 a 22.0 vs. OR 24.0 con IC de 95% de 22.5-25.47 con significancia estadística de  $p= 0.012^{40}$ . Por lo que podemos concluir que existe una correlación entre la disminución en los niveles séricos de vitamina D y la infección por Tuberculosis pulmonar.

Se han realizado algunos estudios que evalúan la asociación entre la disminución en los niveles de vitamina D con infecciones extrapulmonares por el complejo de Micobacterias. Hammami et al. realizaron un estudio de casos y controles; con el objetivo de evaluar la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la infección extrapulmonar por M. Tuberculosis. El estudio fue conformado por una muestra de 90 pacientes, dividida en 45 sujetos que tenían infección extrapulmonar por M. Tuberculosis y 45 sujetos que eran controles sanos, los cuales fueron pareados por edad y sexo. La deficiencia de vitamina D fue más común en pacientes que padecieron infección por tuberculosis extrapulmonar representando respectivamente los sujetos casos y controles un 80% vs. 37.7%. Se realizó un cálculo de riesgo con un OR 6.5; con IC de 95% 2.5-16,0 con significancia estadística con valor de  $p < 0.0001$ . Además, los autores del estudio realizaron un análisis multivariado, en el cual evidenciaron que la deficiencia de vitamina D fue un factor predictor independiente para el desarrollo de tuberculosis extrapulmonar con un OR 6.13 con valor de  $p < 0.001$ ; siendo el punto de corte de 18.5 ng/ml de vitamina D sérica para presentar un aumento en el riesgo de cursar tuberculosis extrapulmonar con una sensibilidad del 80% y especificidad del 62%<sup>41</sup>. Con los resultados obtenidos en este estudio se puede confirmar la asociación entre la disminución en vitamina D sérica por debajo de 18.5 ng/ml como un factor de riesgo para desarrollo de infección extrapulmonar por M. Tuberculosis.

Existen algunos estudios con mayor rigor metodológico donde se ha confirmado que la disminución en los niveles séricos de vitamina D se asocia con infección por

tuberculosis activa y tuberculosis latente. Como el estudio de Gou et al. donde por medio de una revisión sistemática con metaanálisis se evaluaron un total de 10 estudios. Con base en sus resultados se confirmó la asociación entre la infección por tuberculosis activa o tuberculosis latente y la disminución en la vitamina D sérica con un OR 1.70 con IC del 95% de 1.2-2.4 con valor de  $P < 0.05$ . Además, se pudo evidenciar una correlación entre la disminución de 5.49 nmol/L en los niveles séricos de vitamina D en pacientes con tuberculosis latente o activa con un OR de 1.78 con un IC de 95% de 1.3 a 2.4 con valor de  $P < 0.5^{42}$ . Por lo que se puede confirmar que la disminución en los niveles séricos de vitamina D de al menos 5.5 nmol/L aumenta el riesgo 1.78 veces más de padecer tuberculosis tanto pulmonar activa como latente.

Se ha evaluado la relación entre la deficiencia de la vitamina D sérica con otras infecciones organoespecíficas, como las infecciones urinarias. El estudio realizado por Haghdoost et al. fue un estudio de casos y controles conformado por una muestra de 187 sujetos. De los cuales, 97 fueron mujeres con diagnóstico de infección sintomática del tracto urinario; comparadas con 90 mujeres sanas. El objetivo del estudio fue evaluar la asociación entre la deficiencia de vitamina D sérica y las infecciones del tracto urinario. El estudio encontró una diferencia en los niveles séricos de vitamina D del grupo de estudio en comparación del grupo control de  $12.7 \pm 5.9$  ng/ml vs.  $26.05 \pm 10.37$  respectivamente; con significancia estadística con valor de  $p < 0.001$ . Por lo que los autores realizaron regresión logística binaria múltiple, donde al compararse con varios probables factores de riesgo; el valor sérico de vitamina D  $< 20$  ng/ml resultó ser el único factor asociado con la infección de tracto urinario después de ajustar todos los factores de confusión con un OR ajustado= 3.67 con un IC del 95% de 1.19-6.24 con significancia estadística de  $p < 0.001^{43}$ . Por lo que se puede concluir que la disminución en la vitamina D sérica

por debajo de 20 ng/mL se asocia de forma significativa con el riesgo de padecer infecciones bacterianas no específicas del tracto urinario.

La deficiencia de vitamina D se ha evaluado en otros grupos etarios y otro tipo de infecciones como lo es la sepsis neonatal. Siyah et al. evaluaron con un estudio de casos y controles, los niveles séricos de vitamina D en madres de pacientes que padecieron sepsis neonatal tardía. El estudio fue compuesto por un total de 92 binomios; la muestra se dividió en 46 pacientes caso, las cuales eran embarazadas de término cuyos hijos tuvieron sepsis neonatal tardía y 46 pacientes controles, con embarazo de término con hijos sanos. Resultó que el valor de la vitamina D sérica en los neonatos casos en comparación de los controles, fue de  $12.9 \pm 6.3$  vs.  $21 \pm 6.3$  con significancia estadística de  $p < 0.001$  y el valor de la vitamina D sérica en las madres casos en comparación de las madres controles, fue de  $9.8 \pm 6.0$  vs.  $15.3 \pm 4.7$  con significancia estadística de  $p < 0.001$ . El valor de corte de los niveles séricos de vitamina D en las madres para presentar un aumento del riesgo en los recién nacidos de desarrollar sepsis neonatal tardía fue de 15.45 ng/ml con una sensibilidad del 91.3%, especificidad del 71.7%, IC de 95% de 0.73 a 0.92, área bajo la curva de 0.824 y con significancia estadística de  $p < 0.001^{44}$ . Por ello podemos confirmar la asociación entre el desarrollo de sepsis neonatal tardía en los bebés de madres con déficit de vitamina D sérica por debajo de 15.45 ng/ml.

Se han realizado algunos estudios que evalúan la relación entre la disminución de los niveles séricos de vitamina D y las infecciones en el tracto gastrointestinal. Como el realizado por Shafrir et al. quienes realizaron un estudio prospectivo transversal con el objetivo de evaluar la asociación entre la disminución de los niveles séricos de vitamina D y la infección por *Helicobacter Pylori*. El estudio se conformó por un total de 27,077 sujetos, a los cuales se les realizó medición de vitamina D sérica en los próximos 30 días posteriores al diagnóstico de infección por *H. Pylori* con prueba

de urea en aliento o antígeno en heces. Se realizaron modelos de regresión logística los cuales evidenciaron que los pacientes con niveles séricos de vitamina D <20 ng/ml presentaron mayor probabilidad de resultar con una prueba positiva para infección por H. Pylori, en comparación de aquellos que presentaron niveles superiores a >20 ng/ml con un OR 1.31 con IC del 99% de 1.22-1.40 con valores de  $p < 0.001$ . Además, los niveles séricos de vitamina D resultaron mayores en los pacientes en los que resultó exitosa la erradicación de H. Pylori, en comparación de en los que falló la erradicación con valores respectivos de  $19.34 \pm 9.5$  vs.  $18.64 \pm 9.61$  con valor de  $p < 0.001^{45}$ . Por lo que se puede confirmar que los niveles séricos de vitamina D <20 ng/ml aumentan el riesgo de padecer infección por H. Pylori. Además, que la disminución en los niveles séricos de vitamina D se relaciona con significancia estadística con fallo en la erradicación de la infección por H. Pylori.

Hay muy pocos estudios que evalúan la asociación de peritonitis con la disminución en los niveles séricos de vitamina D. Chen Pi et al. realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D con el riesgo de peritonitis asociada a diálisis peritoneal. Fue un estudio de cohorte prospectivo, donde se estudiaron 346 sujetos, con una media de seguimiento de 28.45 (15.04-53.37) meses. El nivel basal de vitamina D sérica resultó de 16.15 (12.13-21.16) nmol/L. Para el análisis se realizó un modelo de regresión multivariable de Cox; ajustado para la edad, sexo, duración de la diálisis, el diagnóstico de DM, albúmina sérica y antecedentes de peritonitis. Donde la deficiencia de vitamina D predijo la aparición de PBE independientemente de la suplementación de vitamina D con un HR de 0.94 con un IC de 95% 0.90-0.98 con  $p=0.003^{46}$ . Se concluyó en este estudio que la deficiencia de vitamina D sérica se asoció estrechamente con un mayor riesgo de desarrollar peritonitis, aún en pacientes con suplementación previa de vitamina D.

Existen algunos estudios observacionales donde se ha identificado que los pacientes con EHC cursan con una disminución de los niveles séricos de vitamina D. Lo cual se atribuye a varios mecanismos como la insuficiente exposición a la luz solar, la dieta inadecuada, el edema intestinal y las alteraciones en las sales biliares. Respecto a los pacientes con EHC existen pocos estudios que evalúen la relación que guarda la deficiencia de vitamina D sérica con el aumento del riesgo de infección. Se ha documentado que los pacientes que padecen EHC presentan una mayor incidencia de infecciones bacterianas, las cuales son causa frecuente de descompensación de la EHC y que las infecciones empeoran el pronóstico independientemente del estadio en el que se encuentre la falla hepática.

Hay pocos estudios que evalúen la relación de la vitamina D con la EHC. Buonomo realizó un estudio de cohorte prospectivo donde evaluó a 345 sujetos, de los cuales 46 sujetos (13.3%) presentaron EHC. Se encontró que la media de vitamina D sérica fue de 15 ng/ml (IQR 8-24 ng/ml). Resultando del total de la muestra un 32% con deficiencia severa, 32% deficiencia, 21% insuficiencia y 15% suficiencia. Se realizó un análisis univariado para evaluar los factores de riesgo para desarrollo de hepatocarcinoma tras realizar seguimiento por 12 meses; resultando únicamente con significancia estadística los valores de AFP >10 ng/ml con un RR de 1.18 con IC del 95% de 1.16-89.2 con valor de  $p=0.036$ . Además, se realizó análisis de regresión de Cox para evaluar la mortalidad, evaluando AFP >10 ng/ml, 25-OH-vitamina D <10 ng/ml, MELD >15 y CHILD B o CHILD C; y resultó que los únicos factores asociados con un aumento en la mortalidad fueron la deficiencia de vitamina D <10 ng/ml con un HR de 4.22 con un IC 95% de 1.54-12.2 con significancia estadística de  $p=0.006$ ; y el CHILD-PUGH B o C con un HR 6.27 con un IC 95% de 2.09-18.77 con valor de  $p<0.001$ <sup>47</sup>. Por lo que sustentándonos en los resultados de este estudio se puede concluir que tanto la deficiencia de vitamina D

como los estadios avanzados de hepatopatía (CHILD-PUGH B o C), se asocian con aumento en la mortalidad.

Otro estudio que evaluó la relación de disminución de vitamina D y EHC es el de Hyung et al. quienes realizaron un estudio de cohorte prospectivo conformado por 155 sujetos, los cuales fueron seguidos por una media de 17 meses. El objetivo del estudio fue evaluar la disminución de los niveles séricos de vitamina D y la severidad en pacientes con EHC. Para cumplir con el objetivo, el estudio uso la escala de Child-Pugh para evaluar la severidad. Tras el análisis se encontró diferencia entre los niveles séricos de vitamina D y los diferentes grados de EHC según la clasificación de Child-Pugh A, B y C, siendo respectivamente 12.7 ng/ml (6.8-18.3), 7.7 ng/ml (4.7-11,5) y 4.0 (2.5-5.0) con significancia estadística de  $p < 0.001$ . Se confirmó la correlación entre los niveles séricos de vitamina D con la función hepática por medio de un coeficiente de correlación de Pearson siendo inversamente proporcionales, resultando -0.493 con valor de  $p < .0001$  en el caso de la clasificación de Child-Pugh y de -0.436 con valor de  $p < 0.001$  en el caso de la clasificación de MELD. Para evaluar los desenlaces se dio seguimiento por una media de 16.9 meses teniendo un rango de 0.1-31.8 meses. En este tiempo 47 pacientes fallecieron, 13 pacientes requirieron trasplante de hígado urgente. Las causas de muerte en la cohorte fueron falla hepática en el 40.4%, infección en el 27.7%, sangrado de tubo digestivo de origen variceal en un 10.6% y otras causas en el 21.3%<sup>48</sup>. Con ello se encontró una asociación inversamente proporcional entre los niveles séricos de vitamina D y la severidad de la EHC por la escala de Child-Pugh.

Otros estudios han evaluado la deficiencia de vitamina D con un aumento en la mortalidad en pacientes con EHC. El grupo de estudio del Dr. Yang realizó una revisión sistemática con metaanálisis. Se evaluaron un total de 8 artículos, obteniendo un total de 1,339 sujetos con EHC. Se confirmó una asociación entre la

deficiencia de vitamina D con el aumento en la mortalidad con un RR=1.79; con un IC del 95% de 1.44 a 2.22 con una significancia estadística con  $p < 0.01$ <sup>49</sup>. Por lo que basándonos en los resultados se confirmó la asociación entre la deficiencia de vitamina D con el aumento del riesgo de mortalidad en los pacientes con EHC.

Existen pocos estudios que evalúan la asociación entre la deficiencia de vitamina D con las descompensaciones de la EHC. Moteih et al. realizaron un estudio de casos y controles prospectivo donde se evaluó la asociación entre la deficiencia sérica de vitamina D con descompensaciones en sujetos con EHC, en específico EH y PBE. La muestra se conformó por 135 pacientes; de los cuales 45 pacientes presentaron EH, 45 presentaron PBE y 45 no presentaron complicaciones, por lo cual fueron el grupo control. Los niveles séricos de vitamina D resultaron menores en los pacientes con EH y PBE, en comparación con los controles, siendo respectivamente  $6.81 \pm 2.75$  y  $7.15 \pm 2.10$  vs.  $16.28 \pm 6.6$ . Además, los niveles séricos de vitamina D resultaron más bajos en el grado más severo de EH 3-4 en comparación con la EH grado 1-2 con  $p < 0.001$ . Finalmente se realizó un análisis con curvas ROC, donde se pudo concluir que los niveles inferiores a 6.6 ng/ml aumentan el riesgo de mortalidad en pacientes con EH, con una sensibilidad del 70.1% y especificidad de 75% con área bajo la curva de 0.73; y niveles inferiores a 7.1 ng/ml aumentan el riesgo de mortalidad en sujetos con PBE, con una sensibilidad del 79.1% y especificidad del 77.2% y área bajo la curva de 0.79<sup>50</sup>. Por lo que este estudio permite comprobar la asociación entre la disminución de los niveles séricos de vitamina D con el desarrollo de EH y PBE. Además, los niveles inferiores a 7 ng/ml aumentan el riesgo de mortalidad en pacientes con EH y PBE.

Hay muy pocos estudios que evalúan la asociación entre los niveles séricos de la vitamina D y las infecciones en los pacientes con EHC. ramadan et al. realizaron un estudio de casos y controles donde compararon 45 pacientes con EHC con

infecciones y 42 pacientes con EHC sin infecciones. Se realizó examen general de orina, estudio de líquido peritoneal y radiografía de tórax para descartar el diagnóstico de infecciones. Se encontró que los niveles séricos de vitamina D en los sujetos con infección fueron menores con una media de  $17.3 \pm 2.5$  en contraste con los sujetos sin infección quienes presentaron una media de  $41.1 \pm 3.1$  con una diferencia entre ambos grupos con significancia estadística de  $p < 0.001$ . Los niveles séricos de vitamina D en pacientes con EHC e infección, se dividieron en suficiencia 11.1%, insuficiencia 60% y deficiencia 28.9%; en contraste con niveles séricos de vitamina D en pacientes con EHC sin infección, los cuales se dividieron en suficiencia 71.4%, insuficiencia 28.6% y deficiencia 0%. Posteriormente evaluaron el punto de corte de niveles séricos a partir del cual aumenta el riesgo de padecer una infección. Para lo que se realizó una curva ROC, donde los niveles séricos menores de 21 ng/mL aumentan el riesgo de infección en pacientes con EHC con una sensibilidad del 84.4%, especificidad del 88.1%, valor predictivo positivo del 84.1% y valor predictivo negativo del 86.2% con un área bajo la curva de  $0.861^{51}$ . Entonces se puede concluir que existe una asociación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de vitamina D en pacientes con EHC con y sin infección. Siendo el punto de corte de 21 ng/ml con el cual aumenta el riesgo de infección en los pacientes con EHC.

Existen otros estudios que confirman la asociación entre la deficiencia en los niveles séricos de vitamina D con infección en pacientes con EHC y alguna etiología específica, como la infección por VHC. Buonomo et al. realizaron un estudio donde se evaluaron 291 sujetos con EHC, de los cuales el 68,4% cursaron con deficiencia de vitamina D, el 13,7% insuficiencia y el 17.9% suficiencia. Se evidenció algún tipo de infección en 21.9% de los pacientes. Sobre la etiología de la infección, se dividieron en infección de tracto urinario en un 41.2%, infección de tracto respiratorio bajo en un 13,7%, peritonitis bacteriana espontánea en un 11.8%. Los pacientes

con infección evidenciaron una concentración sérica más baja de vitamina D sérica en comparación con los pacientes sin evidencia de infección con un OR 8.1, con un IC del 95% de 5.0-13.2 vs. 16.9 con IC del 95% 9.6-25.9 con valor de  $p < 0.001$ . Además, se realizó un análisis univariado para evaluar el riesgo de desarrollo de infección en los próximos 3 meses, encontrando que la deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo con un OR 3.0 con IC de 95% 1.08-8.34 con valor de  $p < 0.05$ <sup>52</sup>. Por lo que se puede concluir con los resultados obtenidos en este estudio que la deficiencia de vitamina D se asocia con significancia estadística con infección en los pacientes con EHC por VHC y aumenta la mortalidad a 3 meses.

Actualmente hay algunos estudios que evalúan la relación de los niveles séricos y peritoneales de vitamina D, con el diagnóstico de PBE. Buomo y colaboradores realizaron un estudio de casos y controles, el cual se conformó por 54 pacientes de los cuales 16 (29.6%) padecieron PBE y 38 (70.4%) no padecieron PBE. Del total de los sujetos que padecieron PBE sólo 2 (12.5%) presentaron desarrollo en el cultivo del líquido de ascitis. Del total de la muestra sólo 28 (51.8%) pacientes padecieron deficiencia de vitamina D. No se encontró diferencia significativa entre los sujetos con o sin PBE y los niveles séricos de vitamina D ( $p = 0.166$ ) ni en los pacientes con o sin PBE y los niveles peritoneales de vitamina D ( $p = 0.164$ ). Se realizó el gradiente de vitamina D sérico/vitamina D peritoneal donde los valores resultaron en -2 ng/ml (-5.0 a +1.0). Siendo menores en los sujetos con PBE en comparación a los que no padecieron PBE con valores respectivos de -5.5 ng/ml (-7.4 a -3,3) vs. -1.4 ng/ml (-3 a +3.1) con significancia estadística de  $p < 0.001$ <sup>53</sup>. Como conclusión de este estudio se puede confirmar la asociación entre el cociente de vitamina D sérica/ vitamina D peritoneal en los pacientes con y sin PBE, pero no se encontró significancia estadística en los niveles séricos o peritoneales en los pacientes con y sin PBE<sup>53</sup>.

Otro estudio más reciente, realizado por Hafez et al. evaluó el gradiente de vitamina D sérica y peritoneal para el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea. Se realizó un estudio de casos y controles, el cual fue conformado por 44 pacientes con PBE y 44 pacientes sin PBE. Obteniendo niveles de vitamina D sérica en los pacientes con PBE de 7.3 (4,7-14,7) vs sin PBE de 9.4 (5.8-15.3), sin significancia estadística con valor de  $p=0.2$ ; los niveles de vitamina D peritoneal en los pacientes con PBE de 1 (1-4.1) vs. sin PBE 1 (1-2.2), sin significancia estadística con valor de  $p=0.08$ . Sin embargo, al análisis se evidencio diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que padecieron PBE en comparación de los que no padecieron con valores respectivamente de 3.45 (2.45-11.95) vs. 8.75(5-13.3) con significancia estadística con valor de  $p=0.004^{54}$ . Por lo que se puede confirmar la asociación entre el cociente de vitamina D sérica/ vitamina D peritoneal en los pacientes con y sin PBE, pero no se encontró significancia estadística en los niveles séricos o peritoneales en los pacientes con y sin PBE.

El diagnóstico temprano de la peritonitis aún sin el resultado de los cultivos permite la instauración temprana del tratamiento antimicrobiano empírico con lo cual se puede reducir la mortalidad de esta complicación de un 90% a menos del 20%<sup>55</sup>. Por otra parte, en los pacientes que no padecen peritonitis es de suma relevancia el limitar el uso innecesario de antimicrobianos, con el fin de no desencadenar resistencia bacteriana inducida por otorgar antibiótico a sujetos sin infección. Por lo que posterior a la revisión actualmente hay muy poca evidencia que evalúe la relación de los niveles séricos de vitamina D y el diagnóstico de peritonitis. Se conoce que los niveles bajos de vitamina D en sangre puede ser un marcador pronóstico y relacionarse con la tasa de mortalidad en varias infecciones. Pero no se cuenta con suficiente información en la actualidad.

## 5. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

### GENERAL:

Determinar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D con el diagnóstico de peritonitis bacteriana en sujetos con ascitis con enfermedad hepática crónica.

### ESPECÍFICOS:

A. Comparar los niveles séricos de vitamina D en sujetos con y sin diagnóstico de peritonitis bacteriana portadores de insuficiencia hepática crónica.

B. Comparar los marcadores de inflamación (leucocitos, neutrófilos, velocidad de sedimentación globular, procalcitonina y proteína C reactiva) entre sujetos con y sin diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea portadores de insuficiencia hepática crónica.

C. Comparar los niveles séricos de vitamina D con: las categorías de CHILD -PUGH (A, B, C) y las comorbilidades (Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, distiroidismo, enfermedad autoinmune, dislipidemia y enfermedad renal crónica), grados de ascitis (I, II y III) y descompensaciones (EH, PBE, LRA y STD).

## 6. METODOLOGÍA

### A) DEFINICIONES OPERACIONALES.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, IMC, etiología de EHC, comorbilidades, escala de Child-Pugh, escala de MELD, comorbilidades, descompensaciones de EHC, niveles séricos de vitamina D, AST, ALT, GGT, FA, BT, albúmina sérica, creatinina, INR, sodio, hemoglobina, leucocitos absolutos, neutrófilos absolutos, linfocitos absolutos, plaquetas, PCR, procalcitonina y niveles peritoneales de neutrófilos y albúmina. Todas las variables que se estudiaron, su definición, las unidades de medición y el tipo de variable se encuentran en la tabla 1.

**TABLA 1.**

<b>Tabla de variables</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Unidad de medición</b>	<b>Tipo</b>
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento	Años	Cuantitativa
Sexo	Características biológicas y fisiológicas identificadas al nacimiento	Masculino/ Femenino	Cualitativa
IMC	Medición del IMC del sujeto	IMC	Cuantitativa
Etiología	Etiología identificada de la EHC	HG alcohólico, HG alcohólico, virales, Autoinmune u otra	Cualitativa
CHILD-PUGH	Clasificación de severidad Child-Pugh para EHC del sujeto	No aplica	Cualitativa
MELD	Model for End-Stage Liver Disease puntuación para determinar la gravedad y el pronóstico de la enfermedad hepática crónica.	Puntuación en número entero	Cuantitativa
Comorbilidades	Complicaciones	Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, distiroidismo, enfermedad autoinmune, dislipidemia, otras, enfermedad renal crónica	Cualitativa
Niveles séricos de vitamina D	Medición del nivel sérico de vitamina D del sujeto	ng/ml	Cuantitativa
Na	Sodio sérico del sujeto	mEq/L	Cuantitativa

AST	Medición sérica de la aspartato aminotransferasa	U/L	Cuantitativa
ALT	Medición sérica de la alanino aminotransferasa	U/L	Cuantitativa
GGT	Medición sérica de gamaglutamil-transpeptidasa	U/L	Cuantitativa
FA	Medición sérica de fosfatasa alcalina	U/L	Cuantitativa
BT	Medición de la bilirrubina sérica total	mg/dL	Cuantitativa
Alb	Albúmina sérica del sujeto	g/dL	Cuantitativa
Cr	Medición de la creatinina sérica del sujeto	mg/dL	Cuantitativa
INR	Medición del índice internacional normalizado del sujeto	Puntuación en número entero	Cuantitativa
Hemoglobina	Medición de la hemoglobina del sujeto	g/dL	Cuantitativa
Leucocitos	Medición de la cifra absoluta de los leucocitos del sujeto	$\times 10^3/\text{mm}^3$	Cuantitativa
Neutrófilos	Medición de la cifra absoluta de los neutrófilos séricos del sujeto	$\times 10^3/\text{mm}^3$	Cuantitativa
Linfocitos	Medición de la cifra absoluta de los linfocitos del sujeto	$\times 10^3/\text{mm}^3$	Cuantitativa
Plaquetas	Medición de la cifra absoluta de las plaquetas del sujeto	$\times 10^3/\text{mm}^3$	Cuantitativa
Procalcitonina	Medición de la procalcitonina del sujeto	ng/mL	Cuantitativa
Proteína C reactiva	Medición de la proteína C reactiva del sujeto	mg/dL	Cuantitativa
Neutrófilos peritoneales	Medición de neutrófilos peritoneales del sujeto	$\times 10^3/\text{mm}^3$	Cuantitativa
Albúmina peritoneal	Medición de albúmina peritoneal del sujeto	g/dL	Cuantitativa

IMC: Índice de Masa corporal, vit D: vitamina D, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanino aminotransferasa, GGT: gamaglutamil-transpeptidasa, FA: fosfatasa alcalina, BT: Bilirrubina total, Alb: Albúmina, Cr: creatinina, INR: índice internacional normalizado, Hb: hemoglobina.

## **B) TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.**

El presente estudio se realizó con diseño de cohorte observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

## **C) UNIVERSO DE ESTUDIO, SELECCIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA.**

La población contemplada para este estudio se tomó de los registros de pacientes que acudieron al Hospital General de México “Eduardo Liceaga” de enero 2022 a

junio 2023. Todos con el diagnóstico de insuficiencia hepática crónica (según los criterios de European Association for the Study of the Liver); se incluyeron a todos sujetos sin distinción de nacionalidad, género, nivel escolar, estatus socioeconómico y de profesión indistinta.

El tamaño de la muestra se estimó mediante la fórmula de diferencia de medias para dos grupos independientes con los datos obtenidos del artículo Role of vitamin D deficiency as risk factor for infections in cirrhotic patients de Ramadan et al. donde se determinaron las medias de vitamina D sérica en sujetos con infecciones de origen bacteriano con la media del grupo 1: de 17.3 ng/ml y grupo 2: de 41.1 ng/ml con desviación estándar en el grupo 1 de 2.5 y en el grupo 2 de 3.1<sup>51</sup>; obteniendo un tamaño del efecto de 0.5 realizando el cálculo a dos colas con un error alfa de 0.05 y un poder del 80%. Obteniéndose una N=62 sujetos por cada grupo con un total del tamaño de la muestra de 124 sujetos.

## **D) CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Registros de pacientes de 18 a 60 años.
2. Registros de pacientes con diagnóstico de EHC con y sin criterios de peritonitis bacteriana espontánea:
  - Fiebre, dolor abdominal o encefalopatía hepática;
  - Signos de peritonitis (dolor a la palpación abdominal, defensa muscular, signo de Blumberg positivo);
  - Leucocitos en líquido peritoneal mayor a 250 células/mm<sup>3</sup>; o
  - Cultivo de líquido peritoneal positivo con la identificación de bacterias.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Registros de pacientes que recibieron suplemento de vitamina D por vía oral en los últimos 12 meses.
2. Registros de pacientes con el diagnóstico de ascitis de etiología no hepática.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Pacientes que no cuenten con registro de todas las variables evaluadas (ver tabla 1).

### **E) PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN, INSTRUMENTOS A UTILIZAR Y MÉTODOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE DATOS.**

La recolección de la información se realizó exclusivamente por el investigador principal. Mediante la consulta individual de cada expediente y posteriormente se registró cada una de las variables estudiadas en el formato de recolección de información, véase en anexo 1. El formato consta de un total de 41 reactivos. La posibilidad de respuesta está conformada por 30 reactivos con posibilidad de respuesta abierta, 9 reactivos con posibilidad de respuesta dicotómica y 2 reactivos con posibilidad politémica.

El formato de recolección de información usado para la recolección de los datos, fue evaluado respecto a la validez de contenido, donde se demostró que las preguntas cubrieran los objetivos del estudio; se evaluó la validez de constructo, donde se buscó que las variables utilizadas fueran usadas en proyectos de investigación previos. Con el objetivo de poder comparar los resultados; finalmente se evaluó la fiabilidad, donde el formato de recolección de la información cuenta con la capacidad de registrar los resultados en repetidas ocasiones, con una misma muestra y bajo las mismas condiciones.

## **F) PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS EN LA INVESTIGACIÓN EN SUJETOS HUMANOS.**

La investigación se realizó sin ningún beneficio, riesgo e inconvenientes. Por las características al ser un estudio observacional con revisión de registro de expedientes, no se realizó ningún procedimiento experimental y no existieron riesgos a corto o largo plazo.

No se proporcionó algún incentivo especial ni remuneración a los pacientes por su participación en el estudio, se realizó la extracción de los registros del expediente clínico y se guardó con completa confidencialidad el formato de recolección de la información.

La investigación se realizó respetando el artículo 1 del Código de Nuremberg de 1947; los principios de la Declaración de Belmont, respecto al principio de respeto por las personas, principio de beneficencia y no maleficencia y el principio de justicia; se busco respetar la Declaración de Helsinki y se respetaron los lineamientos de las pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos CICOMS-OMS modificada en 1992 y 1996; Ley General de Salud en materia de investigación reformada en abril del 2014 en sus artículos 13º, 96º, 100º, 113º y 115º.

## 7. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el formato de registro de la información se registraron en una base de datos realizada en microsoft excel 2021 versión 18.0 y posteriormente se realizó la migración de esta para su análisis en el programa SPSS versión 28.0.

Se realizó análisis univariado para describir las variables cualitativas como las sociodemográficas y clínicas (sexo, etiología y el antecedente de descompensaciones previas) presentado como frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas (la edad, el peso, el MELD, el Child-pugh, los niveles séricos de vitamina D, el recuento de polimorfonucleares en líquido peritoneal, los niveles de albúmina en líquido peritoneal, el sodio sérico, AST, ALT, bilirrubina total, la albúmina sérica, creatinina, el INR, la hemoglobina, los leucocitos, los linfocitos, las plaquetas, procalcitonina y la proteína C reactiva) se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar su distribución. Teniendo una distribución normal todas las variables evaluadas.

Para el análisis bivariado se asociaron las principales variables desenlace, las cuales son los niveles séricos de vitamina D entre sujetos con y sin peritonitis bacteriana. Para la comparación de dichas variables entre dos grupos se empleó la prueba de t student como prueba paramétrica. Para evaluar la distribución de las frecuencias relativas de las categorías de las variables cualitativas se empleó la prueba de  $\chi^2$  (Test Exacto de Fisher); Para considerar significancia estadística se consideró  $P < 0.05$ . Finalmente se evaluó el tamaño del efecto con la prueba de D de Cohen.

## RESULTADOS.

La muestra se conformó por un total de 119 sujetos. De los cuales 70 participantes fueron mujeres, representando el 58.8% de la población estudiada. Respecto a la etiología de la EHC, la causa más frecuente fue la esteatohepatitis no alcohólica (42 sujetos, representando el 35.3%); seguida de la esteatohepatitis alcohólica (39 sujetos, representando el 32.8%); virales (33 sujetos, representando el 27.7%); y otras (5 sujetos, representando el 4.2%). Respecto a las comorbilidades, lo más común fue que los sujetos no presentaran ninguna comorbilidad (53 sujetos, representando el 44.5%); de los que sí presentaron alguna comorbilidad la más frecuente fue la DM (28 sujetos, representando el 23.5%); seguida de enfermedades autoinmunes (11 sujetos, representando el 9.2%); hipertensión arterial (9 sujetos, representando el 7.6%); distiroidismo (6 sujetos, representando el 5%); otras comorbilidades (5 sujetos, representando el 4.2%); ERC (4 sujetos, representando el 3.4%); y finalmente dislipidemia fue la comorbilidad menos frecuente (3 sujetos, representando el 2.5%). Respecto a los niveles séricos de vitamina D, lo más frecuente fue cursar con deficiencia (56 sujetos, representando 47.1%), seguido de insuficiencia (47 sujetos, representando 39.5%) y lo menos frecuente fue tener suficiencia (16 sujetos, representando 13.4%). La frecuencia absoluta y relativa de las variables cualitativas de los sujetos reclutados se encuentra en la tabla 2.

**TABLA 2.**

<b>Frecuencia absoluta y relativa de las variables cualitativas de los sujetos reclutados</b>		
<b>Variable</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa</b>
Femenino	70	58.8
<b>Etiología</b>		
Esteatohepatitis no alcohólica	42	35.3
Esteatohepatitis alcohólica	39	32.8
Virales	33	27.7
Otras	5	4.2

<b>Comorbilidades</b>		
Ninguna	53	44.5
Diabetes Mellitus	28	23.5
Enfermedad autoinmune	11	9.2
Hipertensión arterial	9	7.6
Distiroidismo	6	5.0
Otras	5	4.2
ERC	4	3.4
Dislipidemias	3	2.5
<b>Clasificación vitamina D</b>		
Deficiencia	56	47.1
Insuficiencia	47	39.5
Suficiencia	16	13.4

ERC: Enfermedad renal crónica.

La media de la edad de los sujetos fue de  $54.26 \pm 11.53$  años, la media del IMC fue de  $26.98 \pm 4.32$ ; la media de la vitamina D resultó de  $20.36 \pm 9.63$ ; la media de GGT fue de  $146.66 \pm 168.04$ ; la media de BT resultó de  $3.15 \pm 4.65$ ; la media de Cr fue de  $1.22 \pm 1.04$ ; la media de INR resultó de  $1.37 \pm 0.53$ ; la media Hb fue de  $11.50 \pm 2.94$ ; la media de leucocitos fue de  $6.53 \pm 5.33$ ; finalmente la media de neutrófilos resultó en  $4.93 \pm 4.97$ .

La media y la DE de todas las variables cuantitativas, incluidas las que resultaron sin asociación con significancia estadística de los sujetos reclutados se encuentran en la Tabla 3.

**TABLA 3.**

<b>Media y DE de las variables cuantitativas de los sujetos reclutados</b>		
<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
Edad (años)	54.26	11.53
IMC	26.98	4.32
VIT D (ng/ml)	20.36	9.63
AST (U/L)	53.47	37.87
ALT (U/L)	37.23	27.72
GGT (U/L)	146.66	168.04
FA (U/L)	193.73	135.07
BT (mg/dL)	3.15	4.65

Alb (g/dL)	3.18	0.67
Cr (mg/dL)	1.22	1.04
INR	1.37	0.53
Sodio (mEq/L)	135.71	4.45
HB (g/dL)	11.50	2.94
Leucocitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	6.53	5.33
Neutrófilos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	4.93	4.97
Linfocitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	0.95	0.56
Plaquetas ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	118.18	81.86

IMC: Índice de Masa corporal, vit D: vitamina D, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanino aminotransferasa, GGT gamaglutamil-transpeptidasa, FA: fosfatasa alcalina, BT: Bilirrubina total, Alb: Albúmina, Cr: creatinina, INR: índice internacional normalizado, Hb: hemoglobina.

Las variables relacionadas a la respuesta inflamatoria sólo se evaluaron en los sujetos reclutados con PBE. La media de PCR resultó de  $65.98 \pm 48.10$ ; la media de procalcitonina fue de  $5.09 \pm 9.07$ ; la media de neutrófilos en líquido peritoneal resultó de  $392.58 \pm 150.36$ ; la media de albúmina en líquido peritoneal fue de  $0.53 \pm 0.35$ . La media y la DE de las variables cuantitativas de los sujetos reclutados con diagnóstico de PBE se encuentran en la tabla 4.

**TABLA 4.**

<b>Media y DE de las variables cuantitativas de los sujetos reclutados con PBE</b>		
<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
PCR (mg/dL)	65.98	48.10
Procalcitonina (ng/mL)	5.09	9.07
Neutrófilos en líquido peritoneal ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	392.58	150.36
Albúmina en líquido peritoneal (g/dL)	0.53	0.35

PCR: proteína c reactiva: PCR.

La media de los valores séricos de vitamina D fueron menores en los sujetos que padecieron PBE con significancia estadística ( $16.21 \pm 8.49$  vs.  $21.36 \pm 9.66$ ),  $P = 0.010$ . Se realizó el cálculo por D de Cohen, evidenciando un tamaño del efecto de 0.9; la media de los valores de GGT fueron menores en los sujetos padecieron PBE con significancia estadística ( $72.30 \pm 67.99$  vs.  $164.45 \pm 170.86$ ,  $P < 0.001$ ); la media de valores de BT fueron mayores en los sujetos que padecieron PBE con significancia

estadística ( $5.6 \pm 7.32$  vs.  $2.55 \pm 3.55$ ,  $P 0.030$ ); la media de valores de Cr fueron mayores en los sujetos que padecieron PBE con significancia estadística ( $1.63 \pm 1.13$  vs.  $1.12 \pm 1.00$ ,  $P 0.016$ ); la media de valores de INR fueron mayores en los sujetos que padecieron PBE con significancia estadística ( $1.83 \pm 0.93$  vs.  $1.26 \pm 0.29$ ,  $P 0.004$ ); la media de valores de Hb fueron menores en los sujetos que padecieron PBE con significancia estadística ( $9.85 \pm 2.62$  vs.  $11.89 \pm 2.88$ ,  $P 0.001$ ); la media de valores de leucocitos fueron mayores en los sujetos que padecieron PBE con significancia estadística ( $8.83 \pm 7.21$  vs.  $5.98 \pm 4.66$ ,  $P 0.041$ ); la media de valores de neutrófilos fueron mayores en los sujetos que padecieron PBE con significancia estadística ( $7.12 \pm 6.69$  vs.  $4.40 \pm 4.35$ ,  $P 0.037$ ); la media de valores de Child-Pugh fueron mayores en los sujetos que padecieron PBE con significancia estadística ( $9.57 \pm 2.60$  vs.  $7.91 \pm 2.16$ ,  $P < 0.001$ ); finalmente la media de valores de MELD fueron mayores en los sujetos que padecieron PBE con significancia estadística ( $20.57 \pm 11.64$  vs.  $13.98 \pm 6.42$ ,  $P 0.007$ ).

La comparación entre todas las variables cuantitativas y las escalas de severidad entre sujetos con y sin PBE, incluyendo las que no resultaron con asociación significativa estadísticamente como la edad, el IMC, la AST, la ALT, la ALB, el sodio, los linfocitos y las plaquetas; se encuentran en la tabla 5.

**TABLA 5.**

<b>Comparación de las variables cuantitativas y las escalas de severidad entre sujetos con y sin PBE</b>					
<b>Variable</b>	<b>Con PBE (n=23)</b>		<b>Sin PBE (n=96)</b>		<b>P</b>
	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	
Edad	54.22	14.93	54.27	10.66	0.492
IMC	26.70	4.48	27.05	4.30	0.366
VIT D (ng/ml)	16.21	8.49	21.36	9.66	0.010
AST (U/L))	48.88	50.48	54.58	34.42	0.260
ALT (U/L)	31.02	35.66	38.72	25.47	0.117
GGT (U/L)	72.39	67.99	164.45	170.86	<0.001

FA (U/L)	152.13	154.67	203.69	128.84	0.050
BT (mg/dL)	5.6	7.32	2.55	3.55	0.030
Alb (g/dL)	3.0	0.69	3.2	0.67	0.247
Cr (mg/dL)	1.63	1.13	1.12	1.00	0.016
INR	1.83	0.93	1.26	0.29	0.004
Na (mEq/L)	134.47	4.85	136.00	4.33	0.070
Hb (g/dL)	9.85	2.62	11.89	2.88	0.001
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	8.83	7.21	5.98	4.66	0.041
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	7.12	6.69	4.40	4.35	0.037
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.83	0.54	0.98	0.56	0.127
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	117.57	79.89	118.33	82.73	0.484
CHILD-Pugh	9.57	2.60	7.91	2.16	<0.001
MELD	20.57	11.64	13.98	6.42	0.007

IMC: Índice de Masa corporal, vit D: vitamina D, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanino aminotransferasa, GGT: gamma-glutamyl-transpeptidasa, FA: fosfatasa alcalina, BT: Bilirrubina total, Alb: Albúmina, Cr: creatinina, INR: índice internacional normalizado, Hb: hemoglobina.

La asociación entre la frecuencia entre los sujetos con PBE y sin PBE con las diferentes etiologías de la cirrosis presentaron una asociación con significancia estadística (P 0.036), resultando: esteatohepatitis alcohólica 12 (52.2%) vs. 27 (28,1%), esteatohepatitis no alcohólica 9 (39.1%) vs. 33 (34.4%), virales 2 (8.7%) vs. 31(32.3%) y otras 0 (0.0%) vs. 5 (5.2%).

La diferencia entre la frecuencia entre los sujetos con PBE y sin PBE con las diferentes descompensaciones resultó con la asociación entre la frecuencia entre los sujetos con PBE y sin PBE con LRA con significancia estadística (P 0.002) donde cursaron con 12 (52.2%) vs. 17 (17.7%). Otra descompensación que resultó con significancia estadística (P 0.002) fue la ascitis, se evaluó la diferencia entre la frecuencia entre los sujetos con PBE y sin PBE, resultando 23 (100%) vs. 17 (17,7%).

La frecuencia absoluta y relativa de las categorías de la escala de Child-Pugh y los factores asociados entre los sujetos con y sin PBE, de todas las variables, incluyendo las que no presentaron asociación con significancia estadística como la

diferencia entre Child-Pugh, comorbilidades, niveles de vitamina D y algunas descompensaciones como EH y STD y los grados de ascitis; se puede observar en la tabla 6.

**TABLA 6.**

<b>Frecuencia absoluta y relativa de las categorías de la escala Child-Pugh y factores asociados entre sujetos con y sin PBE</b>			
	<b>Con PBE (n=23)</b>	<b>Sin PBE (n=96)</b>	<b>P</b>
<b>CHILD-PUGH</b>			
A	4 (18.2%)	29 (30.2%)	0.056
B	8 (36.4%)	48 (50%)	
C	10 (45.5%)	19 (18.8%)	
<b>Etiología de la cirrosis</b>			
Alcohólica	12 (52.2%)	27 (28.1%)	0.036
No Alcohólica	9 (39.1%)	33 (34.4%)	
Virales	2 (8.7%)	31 (32.3%)	
Otras	0 (0.0%)	5 (5.2%)	
<b>Comorbilidades</b>			
Ninguna	12 (52.25%)	41 (42.7%)	0.338
Diabetes Mellitus	8 (34.8%)	20 (20.8%)	
Hipertensión arterial	0 (0.0%)	9 (9.4%)	
Distiroidismo	1 (4.3%)	5 (5.2%)	
Enfermedad autoinmune	0 (0.0%)	11 (11.5%)	
Dislipidemias	0 (0.0%)	3 (3.1%)	
ERC	1 (4.3%)	3 (3.1%)	
Otras	1 (4.3%)	4 (4.2%)	
<b>Vitamina D</b>			
Deficiencia	15 (65.2%)	41 (42.7%)	0.177
Insuficiencia	6 (26.1%)	38 (39.6%)	
Suficiencia	2 (8.7%)	17 (17.7%)	
<b>Descompensaciones</b>			
Sin EH	13 (56.5%)	56 (58.3%)	0.528
Con EH	10 (43.5%)	40 (41.7%)	
Sin LRA	11 (47.8%)	79 (82.3%)	0.002
Con LRA	12 (52.2%)	17 (17.7%)	
Sin STD	12 (52.2%)	47 (49.0%)	0.820
Con STD	11 (47.8%)	49 (51.0%)	

Sin Ascitis	0 (0.0%)	55 (57.3%)	<0.001
Con Ascitis	23 (100%)	41 (42.7%)	
<b>Grado Ascitis</b>			
Sin ascitis	0 (0.0%)	55 (57.3%)	0.095
1	8 (34.8%)	8 (8.3%)	
2	10 (43.5%)	29 (30.2%)	
3	5 (21.7%)	4 (4.2%)	

ERC: Enfermedad renal crónica.

## 8. DISCUSIÓN

La propuesta de investigación se realizó con el objetivo de determinar la asociación entre los niveles séricos de la vitamina D y el diagnóstico de peritonitis bacteriana en sujetos con ascitis con enfermedad hepática crónica, evaluándose por medio de un estudio de cohorte, observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

La muestra se conformo por 119 sujetos, de los cuales 23 tuvieron el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea y 96 no lo padecieron. La media de los valores séricos de vitamina D fueron mayores en los sujetos que no padecieron PBE con significancia estadística y con un tamaño del efecto de 0.9; esta asociación se ha identificado en muchos otros estudios que evaluaron la disminución en los niveles séricos de vitamina D y alguna infección. Como en el estudio de Jaimni et al. donde se evaluó en un estudio con diseño de casos y controles, la mediana de los niveles séricos de vitamina D en sujetos que padecieron tuberculosis, resultando 19 (7.75-27.25) vs. 25 (19.75-32.0) y reportando una asociación con significancia estadística (P 0.012) <sup>40</sup>; Hammami et al. estudiaron la asociación entre la disminución en los niveles séricos de vitamina D y las infecciones extrapulmonares por M. tuberculosis. Donde resultó (11.9±8.8 vs. 22±11), con significancia estadística con P< 0.001 <sup>41</sup>. El grupo de estudio de Siyah con significancia estadística asoció la disminución en la media de los valores séricos de vitamina D en las madres de los sujetos que padecieron sepsis neonatal tardía (9.8±6.07 vs. 15.3±4.71), P<0 .001<sup>44</sup>; el estudio de Shafrir et al. corroboró la asociación entre la disminución en la media de los valores séricos de vitamina D en sujetos que padecieron infección por H. Pylori (18.6±9.8 vs. 20.1±9.4), con valor de P< 0 .001<sup>45</sup>; Yousif et al. evidenció la asociación entre la disminución en la media de los valores séricos de vitamina D en los sujetos que padecieron PBE (7.15±2.1 vs. 16.28±6.6), con valor de p< 0.0001<sup>50</sup>; Ramadan et al. evaluaron la asociación entre la disminución en la media de niveles séricos de vitamina D y el riesgo de desarrollar alguna infección en los sujetos con

EH ( $17.2 \pm 2.5$ ) vs.  $41.1 \pm 3.1$ ), con valor de  $P < 0.001^{51}$ ; el estudio del grupo de Buonomo et al. confirmó la asociación entre la disminución en la mediana de los niveles séricos de vitamina D en los sujetos con EHC que padecieron alguna infección  $8.1(5.0-13.2)$  vs.  $16.9(9.6-25.9)$ , con valor de  $P < 0.001^{52}$ . En contraste otro estudio realizado por Buonomo et al. no encontró asociación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de vitamina D en pacientes con PBE y sin PBE ( $P=0.16$ )<sup>53</sup>; y de la misma forma Hafez et al. tampoco evidenciaron una asociación estadísticamente significativa entre la mediana de los niveles séricos de vitamina D en pacientes con PBE  $7.3(4.7-14.7)$  vs.  $9.4(5.8-15.3)$ , con valor de  $P=0.2$ <sup>53</sup>. El resto de los estudios, encontraron una asociación con significancia estadística entre los niveles séricos de vitamina D y el desarrollo de alguna infección.

Respecto a las escalas de severidad, la media de valores de Child-Pugh resultantes en el estudio fueron mayores en los sujetos que padecieron PBE con significancia estadística; esta asociación se observó con valor de  $P=0.007$  con valores media de vitamina D  $11.20 \pm 2.07$  vs.  $10.07 \pm 1.96$ ) en el estudio de Yousif et al. Otra escala evaluada en el estudio fue la de MELD resultando mayores en los sujetos que padecieron PBE con significancia estadística; ocurriendo de forma similar en el estudio de Yousif et al. con  $P=0.001$ , con diferencia de los valores de las medias de niveles de vitamina D ( $19.69 \pm 6.19$  vs.  $16.2 \pm 3.85$ )<sup>50</sup>.

La bilirrubina total y el INR que son evaluados dentro de las escalas de severidad, resultaron con asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico de PBE. La bilirrubina total aumentó en los sujetos que padecieron PBE con significancia estadística. Esta asociación se observó de forma similar en el estudio de Yousif et al.  $5.03(4.57)$  vs.  $3.20(3.05)$ , con valor de  $P=0.007$ <sup>50</sup>. En el estudio de Ramadan et al. Buonomo et al. y Hafez et al. evidenciaron la asociación entre el aumento de los niveles séricos de la bilirrubina total y el diagnóstico de PBE. Sin embargo, ninguno

resultó con significancia estadística. Resultando respectivamente los valores ( $78.5 \pm 11.3$ ) vs.  $70.4 \pm 17.3$ ),  $P = 0.69$ )<sup>51</sup>, ( $2.1(1.2-3.0)$  vs.  $2.1(1.1-3.3)$ ,  $P = 0.96$ )<sup>53</sup> y  $3.15(1.2-5.7)$  vs.  $2.2(1.1-3.4)$ ,  $P = 0.1$ )<sup>54</sup>. La media de valores del INR fueron mayores en los sujetos que padecieron PBE con significancia estadística; esta diferencia fue encontrada en algunos otros estudios. Sin embargo, en ningún otro estudio resultó con significancia estadística como ocurre en los estudios de Yousif et al. ( $1.95 \pm 0.87$ ) vs.  $1.64 \pm 0.32$ ),  $P = 0.12$ )<sup>50</sup>; y el de Hafez et al.  $1.67(1.3-2.0)$  vs.  $1.6(1.4-1.8)$ ,  $P = 0.4$ )<sup>54</sup>.

Otro parámetro bioquímico evaluado en este estudio que resultó con significancia estadística en el estudio fue la Cr, donde la media resultó mayor en los sujetos que padecieron PBE en comparación con los que no la padecieron. Esta diferencia fue encontrada en otros estudios, sin embargo, en ningún otro estudio resultó con significancia estadística como ocurre en los estudios de Yousif et al. ( $1.03 \pm 0.26$ ) vs. ( $1.13 \pm 0.26$ ),  $P = 0.06$ )<sup>50</sup>; Buonomo et al. ( $1.6(1.1-2.4)$  vs. ( $1.2(0.9-1.6)$ ,  $P = 0.24$ )<sup>53</sup>; y Hafez et al.  $1.2(0.98-1.5)$  vs.  $1.1(0.7-1.65)$ ,  $P = 0.30$ )<sup>54</sup>.

En este estudio la media de valores de leucocitos fue mayor en los sujetos que padecieron PBE con significancia estadística; de forma similar esta asociación se observó en el estudio de Ramadan et al. ( $9.2 \pm 5.6$ ) vs. ( $6.8 \pm 0.8$ ),  $P = 0.02$ )<sup>51</sup>. En el estudio de Hafez se encontró la misma asociación, pero sin significancia estadística  $8.5(7.8-10.3)$  vs.  $8.4(5.8-9.8)$ ,  $P = 0.08$ )<sup>54</sup>.

El estudio evaluó la diferencia de las frecuencias entre los sujetos con PBE y sin PBE que cursaron con alguna descompensación, resultando con significancia estadística la LRA y la ascitis. Siendo el primer estudio que evalúa la asociación entre la disminución en la vitamina D y estas descompensaciones.

Las principales limitaciones con las que cuenta el estudio radican en su diseño, al ser un estudio retrospectivo y que los casos y los controles son sujetos que acudieron por alguna otra patología al servicio de gastroenterología o medicina interna y al ser una población cautiva retrospectiva no se puede realizar un emparejamiento, generando disparidad entre los grupos casos y controles.

El estudio presentado resulta innovador al evidenciar la asociación estadísticamente significativa entre la disminución en los niveles séricos de vitamina D en los pacientes que desarrollaron PBE con un tamaño del efecto de 0.9. Sin embargo, para corroborar esta asociación, se requiere la realización de estudios con un diseño prospectivo. Estos podrían tener grupos equilibrados, pareados por edad y por género. Además, de poder descartar otros procesos infecciosos que pudieran alterar los valores séricos estudiados.

Con base en los resultados obtenidos con significancia estadística y suficiente tamaño del efecto existe una asociación entre la disminución en los niveles séricos de vitamina D con el diagnóstico de peritonitis bacteriana en sujetos con ascitis con enfermedad hepática crónica.

## 9. CONCLUSIÓN

Con base en los resultados obtenidos, con significancia estadística y con tamaño del efecto suficiente, se puede confirmar la asociación entre la disminución en los niveles séricos de vitamina D y el diagnóstico de peritonitis bacteriana en sujetos con enfermedad hepática crónica.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ginés, P., Krag, A., Abraldes, J. G., Solá, E., Fabrellas, N., & Kamath, P. S. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021; 398(10308), 1359–1376.
2. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217–31.
3. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019; 70: 151–71.
4. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1204–22.
5. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020; 71: 306–33.
6. Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999–2014.
7. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 245–66.
8. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol* 2015; 62 (suppl): S15–24.

9. Tschumperlin DJ, Ligresti G, Hilscher MB, Shah VH. Mechanosensing and fibrosis. *J Clin Invest* 2018; 128: 74–84.
10. Ramachandran P, Dobie R, Wilson-Kanamori JR, et al. Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level. *Nature* 2019; 575: 512–18.
11. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 23.
12. Piano S, Brocca A, Mareso S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int* 2018; 38 (suppl 1): 126–33.
13. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406–60.
14. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):669–74.
15. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718–725.
16. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American association for the study of liver diseases. *Hepatolog*. 2021;74(2):1014–48.

17. Chinnock B, Hendey GW, Minnigan H, Butler J, Afarian H. Clinical impression and ascites appearance do not rule out bacterial peritonitis. *J Emerg Med.* 2013 May;44(5):903-9.
18. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406–60.
19. Friedrich K, Nüssle S, Rehlen T, Stremmel W, Mischnik A, Eisenbach C. Microbiology and resistance in first episodes of spontaneous bacterial peritonitis: implications for management and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jun;31
20. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients.* 2013 Sep 13;5(9):3605-16.
21. Holick, M.F.; Chen, T.C. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 87, 1080S–1086S.
22. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules.* 2021 Nov 3;11(11):1624.
23. Ragab D, Soliman D, Samaha D, Yassin A. Vitamin D status and its modulatory effect on interferon gamma and interleukin-10 production by peripheral blood mononuclear cells in culture. *Cytokine.* 2016;85:5–10.
24. Hart, P.H.; Gorman, S.; Finlay-Jones, J.J. Modulation of the immune system by UV radiation: More than just the effects of vitamin D? *Nat. Rev. Immunol.* 2011, 11, 584–596.

25. Heaney, P.R. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 80, 1706S–1709S.
26. P.Kvietys, A. Yaqinuddin, W. Alkattan, *Gastrointestinal Mucosal Defense System*, Morgan & Claypool, 2015.
27. Ismailova, A., & White, J. H. Vitamin D, infections and immunity. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders.* 2022; 23(2), 265–277.
28. Ragab D, Soliman D, Samaha D, Yassin A. Vitamin D status and its modulatory effect on interferon gamma and interleukin-10 production by peripheral blood mononuclear cells in culture. *Cytokine.* 2016;85:5–10.
29. Charoenngam, N., & Holick, M. F. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*, 2020, 12(7), 2097.
30. Hanley, D.A.; Davison, K.S. Vitamin D insufficiency in North America. *J. Nutr.* 2005; 135, 332–337.
31. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1153–8.
32. Triantos C, Kalafateli M, Aggeletopoulou I, et al. Vitamin D-related immunomodulation in patients with liver cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2020 Jul;32(7):867-876

33. Trépo E, Ouziel R, Pradat P, et al. Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2013;59(2):344–350.
34. Vanichkulbodee A, Romposra M, Inboriboon PC, Trongtrakul K. Effects of vitamin D insufficiency on sepsis severity and risk of hospitalisation in emergency department patients: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2023 Jan 17;13(1):e064985.
35. Li Y, Ding S. Serum 25-Hydroxyvitamin D and the risk of mortality in adult patients with Sepsis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020 Mar 4;20(1):189.
36. De Haan K, Groeneveld AB, de Geus HR, Egal M, Struijs A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014 Dec 5;18(6):660.
37. Li B, Liu B, Bao W, Rong S. Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Respiratory Infection among United States Adults. *J Nutr.* 2023 Jan;153(1):260-267.
38. Manojlovic M, Ilincic B, Naglic DT, Cabarkapa V, Bajkin I, Djuric AP, Kolarski I, Bojovic M, Urosevic I, Stokic E, Isenovic ER. Association between vitamin D hypovitaminosis and severe forms of COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 Jun;27(11):5318-5326.
39. Dissanayake HA, de Silva NL, Sumanatilleke M, de Silva SDN, Gamage KKK, Dematapitiya C, Kuruppu DC, Ranasinghe P, Pathmanathan S, Katulanda P.

Prognostic and Therapeutic Role of Vitamin D in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Apr 19;107(5):1484-1502.

40. Jaimni V, Shasty BA, Madhyastha SP, Shetty GV, Acharya RV, Bekur R, Doddamani A. Association of Vitamin D Deficiency and Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. *Pulm Med.* 2021 Jan 15;2021:5285841.

41. Hammami F, Koubaa M, Mejdoub Y, Turki M, Ben Ayed H, Chakroun A, Rezik K, Smaoui F, Ben Jemaa M. The association between vitamin D deficiency and extrapulmonary tuberculosis: Case-control study. *Tuberculosis (Edinb).* 2021 Jan;126:102034.

42. Gou X, Pan L, Tang F, Gao H, Xiao D. The association between vitamin D status and tuberculosis in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Aug;97(35):e12179.

43. Haghdoost S, Pazandeh F, Darvish S, Khabazkhoob M, Huss R, Lak TB. Association of serum vitamin D levels and urinary tract infection in pregnant women: A case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Dec;243:51-56.

44. Siyah Bilgin B, Gonulal D. Association between vitamin D level and community-acquired late-onset neonatal sepsis. *Arch Argent Pediatr.* 2020 Aug;118(4):265-272.

45. Shafrir A, Shauly-Aharonov M, Katz LH, Paltiel O, Pickman Y, Ackerman Z. The Association between Serum Vitamin D Levels and Helicobacter pylori Presence and Eradication. *Nutrients.* 2021 Jan 19;13(1):278.

46. Pi HC, Ren YP, Wang Q, Xu R, Dong J. Serum 25-Hydroxyvitamin D Level Could Predict the Risk for Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis. *Perit Dial Int.* 2015 Dec;35(7):729-35.

47. Buonomo AR, Scotto R, Zappulo E, Nerilli M, Pinchera B, Perruolo G, Formisano P, Nappa S, Gentile I. Severe Vitamin D Deficiency Increases Mortality Among Patients With Liver Cirrhosis Regardless of the Presence of HCC. *In Vivo.* 2019 Jan-Feb;33(1):177-182.

48. Kim TH, Yun SG, Choi J, Goh HG, Lee HA, Yim SY, Choi SJ, Lee YS, Yoon EL, Jung YK, Seo YS, Kim JH, Yim HJ, Yeon JE, Byun KS, Um SH. Differential Impact of Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Levels on the Prognosis of Patients with Liver Cirrhosis According to MELD and Child-Pugh Scores. *J Korean Med Sci.* 2020 May 18;35(19):e129.

49. Yang F, Ren H, Gao Y, Zhu Y, Huang W. The value of severe vitamin D deficiency in predicting the mortality risk of patients with liver cirrhosis: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019 Nov;43(6):722-729.

50. Yousif MM, Sadek AMEM, Farrag HA, Selim FO, Hamed EF, Salama RI. Associated vitamin D deficiency is a risk factor for the complication of HCV-related liver cirrhosis including hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis. *Intern Emerg Med.* 2019 Aug;14(5):753-761.

51. Ramadan HK, Makhlof NA, Mahmoud AA, Abd Elrhman M, El-Masry MA. Role of vitamin D deficiency as a risk factor for infections in cirrhotic patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019 Feb;43(1):51-57.

52. Buonomo AR, Zappulo E, Scotto R, Pinchera B, Perruolo G, Formisano P, Borgia G, Gentile I. Vitamin D deficiency is a risk factor for infections in patients affected by HCV-related liver cirrhosis. *Int J Infect Dis.* 2017 Oct;63:23-29.

53. Buonomo AR, Arcopinto M, Scotto R, Zappulo E, Pinchera B, Sanguedolce S, Perruolo G, Formisano P, Cittadini A, Vespasiani Gentilucc U, Borgia G, Gentile I. The serum-ascites vitamin D gradient (SADG): A novel index in spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019 Aug;43(4):e57-e60.

54. Abdel Hafez H, Madani H, Abdel Alem S, Farrag A, Fathy W, Abdo M. Is Serum-Ascites Vitamin D Gradient a Valid Marker for Diagnosing Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Cirrhotic Ascites? *Lab Med.* 2021 Nov 2;52(6):567-573.

55. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26–42.

## 11. ANEXOS

### Anexo 1. Formato de recolección de la información.

**Protocolo:** Asociación de los niveles de vitamina D séricos con peritonitis bacteriana espontánea en sujetos con enfermedad hepática crónica.

**Instrucciones:** Llenar formato completando la información solicitada, escriba en la línea la respuesta solicitada.

#### Ficha de identificación:

ECU: \_\_\_\_\_ Folio: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_ Fecha de análisis: \_\_\_\_\_ Fecha actual: \_\_\_\_\_

**1. ¿Cuál es la etiología de la cirrosis?**

1. Esteatohepatitis alcohólica
2. No alcohólica
3. Otra
4. Autoinmune

**2. ¿Padece comorbilidades?**

1. Si                      2. No

**2.1 ¿Qué comorbilidades padece?**

1. Diabetes Mellitus
2. Hipertensión arterial sistémica
3. Distiroidismo
4. Enfermedad autoinmune
5. Dislipidemia
6. Otras
7. Enfermedad renal crónica

**3. Child pugh:** \_\_\_\_\_ puntos

Grado: \_\_\_\_\_

**4. MELD:** \_\_\_\_\_ puntos

**5. ¿Padece descompensaciones?**

1. Si                      2. No

**5.1 ¿Qué descompensaciones padece?**

**5.1.1. EH**

1. Si                      2. No

**5.1.2. Ascitis**

1. Si                      2. No

**5.1.3. PBE**

1. Si                      2. No

**5.1.4. LRA**

1. Si                      2. No

**5.1.5. STD**

1. Si                      2. No

**5.1 Variceal                      5.1 No variceal**

**6. ¿Tiene antecedente de uso de IBP?**

1. Si                      2. No

**Niveles séricos**

Vit D: \_\_\_\_\_

AST: \_\_\_\_\_

ALT: \_\_\_\_\_

GGT: \_\_\_\_\_

FA: \_\_\_\_\_

BT: \_\_\_\_\_

Alb: \_\_\_\_\_

Cr: \_\_\_\_\_

INR: \_\_\_\_\_

Na: \_\_\_\_\_

Hb: \_\_\_\_\_

Leu: \_\_\_\_\_

Neu: \_\_\_\_\_

Linf: \_\_\_\_\_

Pla: \_\_\_\_\_

PCR: \_\_\_\_\_

Pro: \_\_\_\_\_

**Niveles en líquido peritoneal**

Neu: \_\_\_\_\_

Alb : \_\_\_\_\_