

# Prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en pacientes con sepsis y choque séptico en un hospital de tercer nivel

Christian Adrián Jiménez Pérez,\* Jorge Raúl Carrillo Córdoba,† Raúl Carrillo Esper§

## RESUMEN

La incidencia de deficiencia de la vitamina D es alta en pacientes hospitalizados infectados y con datos de respuesta inflamatoria sistémica asociada a un aumento de morbilidad y de mortalidad.

**Objetivo:** Evaluar la prevalencia de la deficiencia de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) en el servicio de medicina interna y sus consecuencias en escalas de gravedad, falla orgánica y días de estancia intrahospitalaria.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, observacional y analítico. Se incluyó un total de 60 pacientes que cumplían con criterios de sepsis de acuerdo con la última definición (sepsis-3), los cuales fueron todos sometidos a dos determinaciones de niveles séricos de 25(OH)D (primera medición a ingreso y segunda a egreso).

**Resultados:** De la muestra, 81.7% (49 pacientes) presentó deficiencia de 25(OH)D, insuficiencia de 16.7% (10 pacientes) y sólo un paciente con nivel normal a ingreso. Al momento del ingreso los niveles de vitamina D fueron más altos que los mostrados al egreso de los pacientes (13.8 versus 12.9)  $p = 0.37$ . Sin correlación entre los niveles de vitamina D y mortalidad ni en la duración de estancia intrahospitalaria, pero sí se identificó una relación positiva con los valores de APACHE, SOFA y niveles bajos de vitamina D.

**Conclusión:** La deficiencia de vitamina D tiene una elevada prevalencia en los enfermos con sepsis y choque séptico, correlacionada con la gravedad y la disfunción orgánica con la que cursan. En este estudio no se encontró relación estadísticamente significativa con la mortalidad y días de estancia hospitalaria.

**Palabras clave:** Sepsis, vitamina D, mortalidad, estancia hospitalaria.

## SUMMARY

*The incidence of vitamin D deficiency is high in hospitalized infected patients with systemic inflammatory response; which is associated with an increased morbidity and mortality.*

**Objective:** *To evaluate the prevalence of 25-hydroxy-vitamin D deficiency (25(OH)D) in an Internal Medicine Service and its consequences on severity scales, organic failure and days of in-hospital stay.*

**Material and methods:** *Prospective, observational and analytical study. A total of 60 patients with Sepsis according to the latest definition (sepsis-3) were included, all of whom underwent two determinations of 25 (OH) D serum levels (first measurement at admission and second at discharge).*

**Results:** *81.7% of the sample (49 patients) presented deficiency of 25 (OH) D, insufficiency of 16.7% (10 patients) and only one patient with normal level at admission. At the time of admission levels of vitamin D were higher than those presented at discharge (13.8 versus 12.9)  $p = 0.37$ . No correlation between vitamin D levels and mortality as well as duration of in-hospital stay; but we did identify a positive relationship with APACHE, SOFA and low levels of vitamin D.*

**Conclusion:** *Vitamin D deficiency has a high prevalence in patients with sepsis and septic shock, correlating with severity and organic dysfunctions. In this study, no statistically significant relationship was found with mortality and days of hospital stay.*

**Key words:** Sepsis, vitamin D, mortality, hospital length stay.

## RESUMO

*A incidência de deficiência de vitamina D é alta em pacientes hospitalizados infectados e com dados de resposta inflamatória sistêmica; associado a um aumento da morbidade e mortalidade.*

**Objetivo:** *Evaluar a prevalência da deficiência de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) no serviço de Medicina Interna e suas consequências nas escalas de gravidade, falência de órgãos e dias de internação hospitalar.*

**Material e métodos:** *Estudo prospectivo, observacional e analítico. Foram incluídos um total de 60 pacientes, preenchendo os critérios de Sepse de*

*acordo com a última definição (Sepse-3), todos foram submetidos a duas determinações dos níveis séricos de 25 (OH) D (primeira medida na admissão e segunda na alta hospitalar).*

**Resultados:** *81.7% da amostra (49 pacientes) apresentaram uma deficiência de 25 (OH) D, insuficiência de 16.7% (10 pacientes) e apenas um paciente com um nível normal na admissão. No momento da internação, os níveis de vitamina D foram maiores do que aqueles apresentados na alta hospitalar (13.8 versus 12.9)  $p = 0.37$ . Nenhuma correlação entre os níveis de vitamina D e mortalidade, bem como a duração da internação hospitalar; mas sim, identificando uma relação positiva com os valores de APACHE, SOFA e níveis baixos de vitamina D.*

**Conclusão:** *A deficiência de vitamina D tem alta prevalência em pacientes com sepsis e choque séptico, correlacionando-se com a gravidade e a disfunção orgânica. Neste estudo, não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa com mortalidade e dias de internação hospitalar.*

**Palavras-chave:** Sepse, Vitamina D, mortalidade, estadia hospitalar.

## INTRODUCCIÓN

La deficiencia de vitamina D puede ser consecuencia de una falta de exposición solar, ingesta alimentaria inapropiada, disminución de la absorción, metabolismo anormal o resistencia a la vitamina D.<sup>1</sup> Es un problema de salud mundial, la población hispana es una de las más afectadas debido a la mayor pigmentación de la piel por melanina a nivel de la epidermis. Se estima entre 30 y 60% de adultos mundialmente con deficiencia e insuficiencia respectivamente.<sup>2</sup> La vitamina D es una hormona esteroidea que participa en la absorción intestinal del calcio y en la regulación de la homeostasis del calcio. El principal almacén circulante de la vitamina D es la 25-hidroxivitamina D (25(OH)-D). El mejor marcador de deficiencia inminente o existente de vitamina D es 25(OH)D, ya que niveles de 25(OH)D en suero y plasma reflejan niveles almacenados en el organismo.

Su actividad fisiológica más importante dentro de las infecciones severas (sepsis) es la de estimular la diferenciación del sistema monocitario-macrofágico y el funcionamiento de las células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos.<sup>3</sup> Hay disfunción en el sistema inmunitario resultado de niveles bajos de vitamina D.<sup>4</sup> Dentro de estas funciones están promover la inducción de péptidos antimicrobianos, los cuales son componentes del sistema inmunitario innato con amplia cobertura bacteriana, viral y fúngica (catelicidina y beta-defensina) encontrados en la superficie de mucosa y epitelios que actúan como una primera defensa contra agentes virales y bacterianos.<sup>5</sup> Su deficiencia propicia el estado proinflamatorio de la enfermedad, interviniendo en la reducción de la retroalimentación negativa del factor nuclear K-B, en la reducción en la producción de IL-10 y en el aumento en la producción de IL-6, IL-12 e INF-gamma y de TNF- $\alpha$ .<sup>6</sup>

\* Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.

† Hospital «Manuel GEA González», Secretaría de Salud.

§ Instituto Nacional de Rehabilitación.

Para mantener las funciones antes mencionadas son necesarios por lo menos 30 ng/mL, dicha cifra sirve como punto de partida para distinguir dos distintos niveles de insuficiencia y de deficiencia. La insuficiencia se define < 30 ng/L de 25-hidroxivitamina D en adultos y niveles < 20 ng/L se consideran deficiencia.<sup>7</sup>

La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta a la infección del huésped poco controlada. Para fines clínicos, la disfunción orgánica puede ser representada por un aumento en la puntuación de dos puntos o más en la valoración secuencial de la insuficiencia de órganos relacionada con la sepsis (SOFA), lo que se asocia a una mortalidad hospitalaria superior a 10%.<sup>8</sup> El choque séptico debe definirse como un subconjunto de sepsis en el que anomalías circulatorias, celulares y metabólicas, particularmente profundas, están asociadas a mayor riesgo de mortalidad que a la sepsis por sí sola.<sup>8</sup> La deficiencia de vitamina D conduce a defectos en la función de los macrófagos relacionados con la fagocitosis, la quimiotaxis y la producción de citoquinas proinflamatorias. Desempeña además un papel clave vinculando la activación del receptor tipo Toll<sup>3</sup> y las respuestas antimicrobianas en inmunidad innata.

## MATERIAL Y MÉTODOS

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

Se incluyeron 60 enfermos de ambos géneros con patologías propias del servicio de medicina interna con un rango de edad de 18 a 90 años, con cálculo del tamaño de muestra con base en el total de camas censables en el servicio de medicina interna ajustada a pérdidas en un periodo de seguimiento de cuatro meses. Se solicitó autorización mediante consentimiento informado para su inclusión en el estudio. Se obtuvieron datos demográficos (edad, género) y diagnóstico de ingreso. Se calculó a su ingreso la escala APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) y la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*). Se cuantificaron los días de hospitalización y el desenlace del periodo hospitalario durante cuatro meses (defunción).

Se realizaron dos determinaciones de niveles de 25(OH)VitD, una al ingreso del paciente a piso de medicina interna y una nueva muestra al egreso del paciente con una variabilidad de estancia desde cuatro hasta 90 días. Se empleó el equipo ADVIA Centaur que consiste en una prueba diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa de 25(OH)VitD total en suero y plasma (con

EDTA, heparina de litio, heparina de sodio) humanos utilizando el inmunoensayo competitivo de anticuerpos de un paso de 18 minutos que utiliza un anticuerpo monoclonal de ratón antifluoresceína unido de forma covalente a partículas paramagnéticas (PMP), un anticuerpo monoclonal de ratón anti-25 hidroxivitamina D marcado con éster de acridinio (AE) y un análogo de la vitamina D marcado con fluoresceína.

## RESULTADOS

Del total de la muestra analizada, 60% fue de género masculino (36 pacientes) y 40% representó al género femenino (24 pacientes), con una edad media de 49.3 años (DE 17.6), el grupo de mujeres con media de 50.38 ± 16.7 y los hombres con edad media de 48.72 ± 18.4 (p = 0.726). Del total de la muestra analizada sólo un paciente tuvo niveles normales de vitamina D. La media de APACHE II de todos los pacientes fue de 13.92 (DE 6.71) y la de SOFA fue de 4.9 (DE 4.04). La mortalidad a cuatro meses dentro de la cohorte fue de 20% (12 pacientes). Las características demográficas de los pacientes pueden consultarse en la *Tabla 1*.

La prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en la serie de pacientes analizados fue: valores normales, un paciente (1.7%); deficiente, 49 pacientes (81.7%); insuficiente, 10 pacientes (16.7%). De los pacientes analizados, 25% cumplieron con criterios de choque séptico con una mortalidad de 20%. Los niveles de vitamina D (media) en pacientes que fallecieron fue de 14.4 DE ± 9.3 y en grupo de pacientes que sobrevivieron fue 13.6 ± 7 (p = 0.727).

Se efectuó prueba t de Student para identificar diferencias estadísticas en las medias de niveles de vitamina D al presentar elevación de la escala de APACHE y SOFA sin encontrar diferencias significativas (*Tabla 2*).

**Tabla 1: Características demográficas del grupo estudiado.**

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

H = Hombre, M = Mujer, APACHE II = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*, SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*.

Se realizó un modelo de regresión logística lineal multivariada para identificar variables independientes que impactaron en la mortalidad. De todas las variables analizadas, las que tuvieron significancia estadística fueron: días de estancia intrahospitalaria ( $p = 0.003$ ), ventilación mecánica ( $p = 0.002$ ) y SOFA alto ( $p = 0.048$ ). La deficiencia o insuficiencia de vitamina D no tuvo impacto en la mortalidad en nuestro modelo estadístico. Las comorbilidades de los pacientes en estudio se distribuyeron de la siguiente manera: hipertensión arterial sistémica 18.3%, 48.3% diabetes, 61.7% neumonía, 20% IVU, 21.7% infección de tejidos blandos, 3.3% desnutrición. Sin diferencia estadística en medias de vitamina D; únicamente significativo en pacientes con hipertensión (*Tabla 3*).

Al momento del ingreso los niveles de vitamina D fueron más altos que los presentados al egreso de los pacientes (13.8 versus 12.9)  $p = 0.37$  (*Figura 1*).

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

Se realizó análisis multivariado entre insuficiencia de vitamina D y escalas de mortalidad identificando una relación entre APACHE alto al ingreso y la presencia de insuficiencia ( $p = 0.026$ ). Este resultado se acentua-

ba al momento de mostrar SOFA y APACHE altos ( $p = 0.001$ ). Se realizó el mismo análisis tomando la deficiencia como variable de desenlace identificando de manera similar una relación positiva ( $p < 0.001$ ).

No existe una correlación entre los días de estancia intrahospitalaria y los niveles de vitamina D al ingreso, presentando únicamente una tendencia hacia niveles de deficiencia, resultado de la alta prevalencia de la misma ( $\sigma = 0.98$ ). Un solo paciente con nivel de vitamina D normal con 20 días de estancia intrahospitalaria. El resto de los pacientes con una media de estancia intrahospitalaria de 15 días.

## DISCUSIÓN

Se confirmó la alta prevalencia de niveles bajos de vitamina D en pacientes infectados y con datos de respuesta inflamatoria sistémica en población mexicana. La mayoría de las investigaciones previas no incluyeron pacientes hispanos o latinoamericanos, a diferencia del presente estudio, que abarca toda la población. Nuestra muestra puede considerarse aún más vulnerable que una población caucásica, ya que el fototipo de piel según Fitzpatrick es de IV a V. Una persona con un fototipo de piel V requiere al menos de cinco a 10 veces más exposición solar en comparación con una persona con tipo de piel II para producir previtamina D3, incluyendo además una dieta deficiente y un metabolismo alterado por inflamación y perfusión tisular inadecuada.<sup>1</sup>

Braun<sup>9</sup> desarrolló la serie de pacientes críticos más grande, de la cual fue evaluada la deficiencia de vitamina D hasta el momento (1,325 pacientes) en quienes a pesar de un punto de corte diferente para los niveles de deficiencia de vitamina D ( $< 15 \text{ ng/mL}$ ) se tiene una prevalencia igual de significativa en combinación de insuficiencia y deficiencia que la del presente estudio (86% versus 98% respectivamente). Los bajos niveles son

**Tabla 2: Correlación de niveles de vitamina D para escalas de severidad y de disfunción orgánica.**

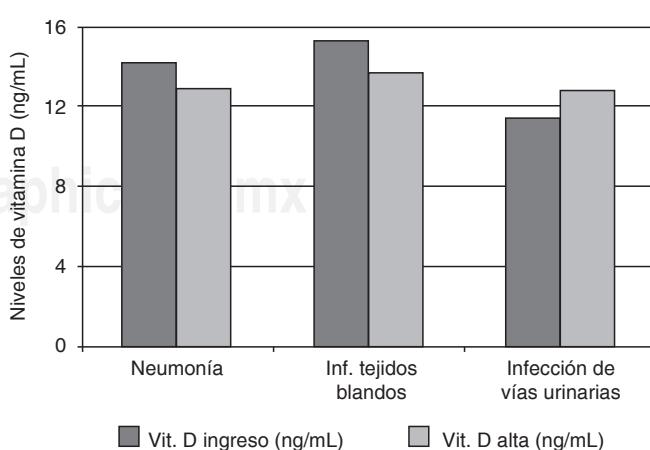
Escala de severidad		Vitamina D media	Valor de p
APACHE	Graves ( $\geq 5$ )	13.64	0.57
	Sin gravedad	15.66	
SOFA	Disfunción orgánica ( $\geq 3$ )	14.2	0.63
	Sin disfunción orgánica	13.3	

APACHE II = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*, SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*.

**Tabla 3: Correlación de medias de niveles de vitamina D de las patologías de pacientes en estudio.**

Patología asociada		Vitamina D media	Valor de p
Choque séptico	Presente	14.75	0.581
	Ausente	13.5	
Diabetes mellitus tipo 2	Presente	13.7	0.93
	Ausente	13.8	
Desnutrición	Presente	9.5	0.42
	Ausente	13.9	
Infección de tejidos blandos	Presente	14.7	0.60
	Ausente	13.5	
Neumonía	Presente	14.1	0.63
	Ausente	13.2	
Infección de vías urinaria	Presente	11.01	0.26
	Ausente	14.3	
Hipertensión arterial sistémica	Presente	18.2	0.02
	Ausente	12.8	

APACHE II = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*.



**Figura 1: Diferencia en niveles de vitamina D a ingreso y egreso distribuidas por patología.**

importantes, ya que las células del sistema inmunitario innato y adaptativo expresan receptores de la vitamina D y responden a la estimulación por uno, 25-dihidroxivitamina D. La deficiencia de vitamina D conduce a defectos en la función de los macrófagos relacionados con la fagocitosis, la quimiotaxis y la producción de citoquinas proinflamatorias. Desempeña además un papel clave vinculando la activación del receptor tipo Toll y las respuestas antimicrobianas en la inmunidad innata.<sup>10</sup> Dichos mecanismos moleculares no tienen el impacto esperado en la mortalidad y los días de estancia intrahospitalaria demostrados en la bibliografía.

No existe una relación entre los niveles de vitamina D y la mortalidad. Los 12 pacientes que fallecieron durante su estancia intrahospitalaria presentaron tanto insuficiencia (25% = tres pacientes) como deficiencia (75% = nueve pacientes) con un promedio de niveles de vitamina D de  $14.49 \pm 9.44$ , en comparación con el grupo de pacientes que sobrevivieron que fue de  $13.6 \pm 7$  ( $p = 0.727$ ). Existe además el estudio de Ginde,<sup>10</sup> el cual utiliza los niveles de deficiencia de vitamina D como predictores de severidad en pacientes con sepsis. La actividad de la vitamina D sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (suprime los niveles de renina plasmática),<sup>11</sup> la función endotelial (proliferación y migración de células musculares lisas en endotelio)<sup>12</sup> y el estado proinflamatorio (aumenta la producción de IL-10 y una alteración en la retroalimentación negativa del factor nuclear  $\kappa\beta$ )<sup>13</sup> no tiene un efecto perjudicial suficiente para verse reflejado en la mortalidad o la severidad del cuadro séptico en pacientes infectados.

La deficiencia de vitamina D no se asoció a más días de internamiento en el servicio de medicina interna, observando incluso una relación inversa con mayores niveles de vitamina D en pacientes con estancia intrahospitalaria prolongada. Dicha premisa no es consecuente con la bibliografía existente. En el estudio de Higgins<sup>14</sup> se asoció a estancia prolongada en UCI, así como el estudio de Zittermann,<sup>15</sup> en el que la duración de estancia en UCI fue significativamente prolongada en pacientes con deficiencia de vitamina D en comparación con pacientes con niveles adecuados. Recientemente Alizadeh<sup>16</sup> reportó resultados similares; por el contrario, los estudios de Amrein,<sup>17</sup> Venkatram<sup>18</sup> y de Aygencel<sup>19</sup> no detectaron correlación entre niveles bajos de vitamina D y días de estancia intrahospitalaria. Los efectos pleiotrópicos de la vitamina D no se traducen en mejor metabolismo, menor riesgo de falla orgánica múltiple o en inmunidad más eficiente que acorte los días necesarios para restablecer un correcto funcionamiento del organismo.

El uso de estrategias analíticas demostró que la combinación de una escala de severidad alta (APACHE II) datos de falla orgánica múltiple (SOFA) y la deficiencia o insuficiencia de vitamina D tienen impacto en la

mortalidad de pacientes hospitalizados, lo que confirma la utilidad de dichas escalas para identificar pacientes clínicamente graves y suma la importancia de valores bajos de vitamina D en este grupo. Se espera que esca-  
las como APACHE II identifiquen la gravedad del cuadro en un paciente séptico. De forma adicional este es-  
tudio relacionó a los pacientes con puntajes más altos de dicha escala con los niveles más bajos de vitamina D, que si bien no se correlacionan con mortalidad, sí traducen alteración en niveles de leucocitos, plaquetas, aumento de azoados y alteraciones hidroelectrolíticas, los cuales son todos parámetros que determinan la es-  
cala de APACHE II y SOFA. Es importante destacar que un estado deficiente definido por un biomarcador nutricional cuando uno se encuentra sano a menudo no aumenta la susceptibilidad a la enfermedad, pero este mismo marcador tomado en el momento crítico de la enfermedad refleja la gravedad de su estado y no el estado nutricional predominantemente deficiente obser-  
vado en el presente estudio en pacientes fallecidos y la combinación de APACHE y SOFA elevados.

Durante el periodo intrahospitalario se esperaría un aumento de los niveles de vitamina D secundario al tratamiento antimicrobiano adecuado, así como una correcta reanimación en pacientes con choque séptico; sin embargo, en el estudio que nos ocupa no se obser-  
vó dicha asociación. Pacientes con evolución adecuada posterior a una larga estancia intrahospitalaria mantu-  
vieron niveles bajos de vitamina D con una disminución no significativa respecto a los niveles de ingreso. La es-  
casa mejoría se atribuye al menor grado de exposición solar en el paciente internado, así como a una dieta libre de vitamina D. Pacientes con estado de choque reci-  
bieron dieta enteral desde su ingreso adicionada con complejo multivitamínico, la cual no fue suficiente para compensar dicha deficiencia.

La patología identificada en pacientes con niveles bajos de vitamina D fue principalmente neumonía, la cual incrementa la hipótesis de que existe un aumento en infecciones respiratorias por menos exposición solar y en consecuencia a niveles bajos de vitamina D. Se necesita un nuevo análisis similar al presente duran-  
te el periodo de invierno y verificar su asociación, ya que este estudio fue realizado en los meses de marzo a junio predominando un clima nublado, sin gran expo-  
sición solar. En pacientes desnutridos se observó defi-  
ciencia de vitamina D ( $9.56 \pm 2.03$ ).

Este estudio tiene las siguientes debilidades. En pri-  
mer lugar, el tamaño de la muestra no resulta significa-  
tivo, lo que crea un sesgo en los resultados del estudio. En segundo lugar, el seguimiento no fue el suficiente para evaluar mortalidad de forma significativa, así como determinar un pronóstico de los pacientes en estudio. Tercero, el número de defunciones no fue el suficiente para evaluar en este grupo en concreto las variaciones

en los niveles de vitamina D. La vitamina D es potencialmente un agente nutricional adicional atractivo para la sepsis, dado su bajo costo, bajo riesgo de toxicidad y efectos secundarios. Debe continuarse sobre esta línea de investigación para evaluar la eficacia y seguridad de un régimen con altas dosis en el paciente crítico, determinando el impacto de esta medida terapéutica en la morbimortalidad.

## CONCLUSIÓN

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

## Agradecimientos

Los investigadores agradecen a Siemens de México por la donación de los reactivos para la determinación de la vitamina D y lo hacen extensivo a los químicos Emilio López García y Francisco Javier Márquez López, que realizaron la técnica de laboratorio correspondiente para su análisis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281.
2. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153-165.
3. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311(5768):1770-1773.
4. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(9):685-698.
5. Watkins RR, Yamshchikov AV, Lemonovich TL, Salata RA. The role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications. *J Infect.* 2011;63(5):321-326.
6. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080S-1086S.
7. Carrillo ER. Prevalencia de deficiencia de vitamina D en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2013;27(1):33-37.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810.
9. Braun AB, Gibbons FK, Litonjua AA, Giovannucci E, Christopher KB. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2012;40(1):63-72.
10. Ginde AA, Camargo CA, Shapiro NI. Vitamin D insufficiency and sepsis severity in emergency department patients with suspected infection. *Acad Emerg Med.* 2011;18(5):551-554.
11. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010;55(5):1283-1288.
12. Chitalia N, Recio-Mayoral A, Kaski JC, Banerjee D. Vitamin D deficiency and endothelial dysfunction in nondialysis chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2012;220(1):265-268.
13. Clements MR, Davies M, Hayes ME, Hickey CD, Lumb GA, Mawer EB, et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;97(1):17-27.
14. Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, Sillau SH, Sufit AJ, Heyland DK. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(6):713-720.
15. Zittermann A, Kuhn J, Dreier J, Knabbe C, Gummert JF, Börgermann J. Vitamin D status and the risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events in cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2013;34(18):1358-1364.
16. Alizadeh N, Khalili H, Mohammadi M, Abdollahi A. Serum vitamin D levels at admission predict the length of intensive care unit stay but not in-hospital mortality of critically ill surgical patients. *J Res Pharm Pract.* 2015;4(4):193-198.
17. Amrein K, Zajic P, Schnedl C, Waltensdorfer A, Fruhwald S, Holl A, et al. Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit Care.* 2014;18(2):R47.
18. Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M, Salako A, Patel M, Diaz-Fuentes G. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care.* 2011;15(6):R292.
19. Aygencel G, Turkoglu M, Tuncel AF, Candir BA, Bildaci YD, Pasaoglu H. Is vitamin D insufficiency associated with mortality of critically ill patients? *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:856747.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Correspondencia:

Dr. Christian Adrián Jiménez Pérez  
Av. Instituto Politécnico Nacional Núm. 5160,  
Col. Magdalena de las Salinas,  
Del. Gustavo A Madero, 07760,  
Ciudad de México, México.  
Tel: 5747 7560  
E-mail: kristiano23@gmail.com