

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**EL ROL DE LA VITAMINA D EN LA PATOGENIA DE SEPSIS**

**MONOGRAFIA**

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Juan Carlos Sánchez Portillo 2826865840101**

**German Rolando Linares Castillo 2722138610101**

**Walter Alejandro Muñoz Flores 2805115740101**

**Milzon Andred Ralda Reyes 3443617130101**

**Karen Denisse Menéndez Tobías 2766819400101**

**MÉDICO Y CIRUJANO**

**Guatemala, 29 de Septiembre del 2020**



El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación – COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

- |    |                                 |           |               |
|----|---------------------------------|-----------|---------------|
| 1. | JUAN CARLOS SÁNCHEZ PORTILLO    | 201400038 | 2826865840101 |
| 2. | GERMAN ROLANDO LINARES CASTILLO | 201400082 | 2722138610101 |
| 3. | WALTER ALEJANDRO MUÑOZ FLORES   | 201400241 | 2805115740101 |
| 4. | MILZON ANDRED RALDA REYES       | 201400297 | 3443617130101 |
| 5. | KAREN DENISSE MENÉNDEZ TOBIÁS   | 201407690 | 2766819400101 |

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

### ROL DE LA VITAMINA D EN LA PATOGENIA DE SEPSIS

Trabajo asesorado por el Dr. Ricardo Alfonso Menéndez Ochoa y revisado por la Dra. Ana Eugenia Palencia Alvarado, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

#### ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el siete de octubre del dos mil veinte



Dr. C. César Oswaldo García García  
Coordinador



Vo.Bo.  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva  
Decano



El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

- |    |                                 |           |               |
|----|---------------------------------|-----------|---------------|
| 1. | JUAN CARLOS SÁNCHEZ PORTILLO    | 201400038 | 2826865840101 |
| 2. | GERMAN ROLANDO LINARES CASTILLO | 201400082 | 2722138610101 |
| 3. | WALTER ALEJANDRO MUÑOZ FLORES   | 201400241 | 2805115740101 |
| 4. | MILZON ANDRED RALDA REYES       | 201400297 | 3443617130101 |
| 5. | KAREN DENISSE MENÉNDEZ TOBIÁS   | 201407690 | 2766819400101 |

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

### ROL DE LA VITAMINA D EN LA PATOGENIA DE SEPSIS

El cual ha sido revisado y aprobado como profesora de esta Coordinación: Dr. Melvin Fabricio López Santizo y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el siete de octubre del año dos mil veinte.





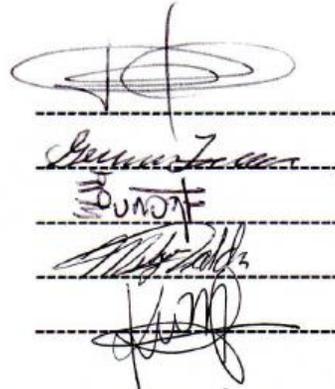
Guatemala, 7 de octubre del 2020

Doctor  
César Oswaldo García García  
Coordinador de la COTRAG  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

1. JUAN CARLOS SÁNCHEZ PORTILLO
2. GERMAN ROLANDO LINARES CASTILLO
3. WALTER ALEJANDRO MUÑOZ FLORES
4. MILZON ANDRED RALDA REYES
5. KAREN DENISSE MENÉNDEZ TOBIÁS



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulado:

### ROL DE LA VITAMINA D EN LA PATOGENIA DE SEPSIS

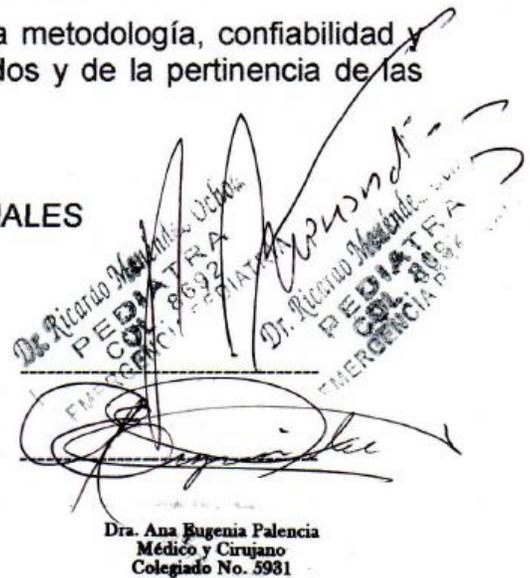
Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

### FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Ricardo Alfonso Menéndez Ochoa

Revisora: Dra. Ana Eugenia Palencia Alvarado

Reg. de personal 20040392



Dr. Ricardo Menéndez Ochoa  
PEDIATRA  
COLEGIADO No. 8692  
EMERGENCIA 0696

Dra. Ana Eugenia Palencia Alvarado  
PEDIATRA  
COLEGIADO No. 8696  
EMERGENCIA 0696

Dra. Ana Eugenia Palencia  
Médico y Cirujano  
Colegiado No. 5931





FACULTAD DE  
**CIENCIAS MÉDICAS**  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

## **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.



## **DEDICATORIA**

**A Dios**

Por ser nuestro maestro de vida y permitirnos realizar este sueño.

**A nuestros padres**

Por su eterno amor y atención hacia nosotros.

**A nuestros amigos**

Por el apoyo y consejos brindados en este camino.

**A nuestros maestros**

Por la guía y conocimientos compartidos.



## **AGRADECIMIENTOS**

**A la Universidad de San Carlos de Guatemala**

Por fortalecer la educación superior en Guatemala y permitirnos ser parte de la élite de profesionales del país.

**A la Facultad de Ciencias Médicas**

Por la ardua labor y dedicación a formar profesionales de bien y saber, y por todos los conocimientos y competencias que hemos adquirido.

**A nuestras familias**

Por el apoyo incondicional durante todos estos años, ya que sin ellos este logro no sería posible.

**A nuestros amigos**

Por ser fuente de inspiración a seguir adelante y por los consejos brindados durante este proceso.

**A la Dra. Ana Eugenia Palencia**

Por sus consejos y sabiduría brindados durante el proceso de revisiones de este trabajo.

**Al Dr. Ricardo Menéndez**

Por su compañía y esfuerzo para que este trabajo sea un reflejo de excelencia



# ÍNDICE

<b>Introducción</b> .....	i
<b>Planteamiento del problema</b> .....	iii
<b>Objetivos</b> .....	v
<b>Métodos</b> .....	vii
<b>Contenido Temático</b>	
<b>Capítulo 1. Vitamina D</b> .....	1
<b>Capítulo 2. Hipovitaminosis D</b> .....	17
<b>Capítulo 3. Vitamina D y sepsis</b> .....	27
<b>Capítulo 4. Análisis</b> .....	45
<b>Conclusiones</b> .....	49
<b>Recomendaciones</b> .....	51
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	53



## **PRÓLOGO**

El presente trabajo monográfico se realiza con el objetivo de establecer el rol de la vitamina D en la patogenia de sepsis. El motivo por el cual se decidió abordar esta temática fue que al realizar una lluvia de ideas e indagar en la literatura, los estudios sobre la vitamina D cada vez encuentran relaciones entre los niveles séricos de esta y diversas patologías. A pesar de ser un tema que se encuentra de moda entre diversos investigadores, en Guatemala los estudios y literatura disponible son escasos, por lo que se decidió realizar una revisión sobre el tema y aportar a la base de datos nacional.

La siguiente monografía de compilación está dividida en cuatro capítulos, los primeros tres abarcan la recopilación de información y el cuarto es un capítulo del análisis realizado por los autores.

En el primer capítulo presenta al lector la fisiología de la vitamina D, su metabolismo y las funciones en las que participa en los diferentes tejidos y en la homeostasis. Así mismo, se menciona las fuentes de obtención de esta vitamina a través de la dieta y fuera de ella, y como el sistema gastrointestinal la absorbe.

El segundo capítulo abarca los aspectos de la deficiencia de vitamina D, exponiendo la situación de la población guatemalteca y mundial en relación a la medición de niveles séricos de esta vitamina, y las causas que originan esta deficiencia. En este mismo capítulo, se mencionan características clínicas de las personas que padecen insuficiencia y la forma para tratarlas y prevenir el padecimiento.

En el tercer capítulo se aborda el síndrome de Sepsis y la relación que la vitamina D en su fisiopatología, para lograr una adecuada explicación se mencionan diferentes características de sepsis, y como se ha relacionado la deficiencia de vitamina D con la incidencia y mortalidad de este síndrome.

El cuarto capítulo es un análisis, fundamentado en lo descrito en los capítulos anteriores, que fue formulado por los autores. En este segmento de la monografía se presentan las ideas fundamentales que fueron encontradas durante la revisión de la diferente literatura disponible. Se comparan los datos obtenidos y analizan para plasmar una interpretación de la información compilada.

Por lo que invito a que sea leído, tan importante trabajo.

Ana Eugenia Palencia Alvarado.



## INTRODUCCIÓN

La vitamina D es comúnmente conocida por su participación en el metabolismo del calcio, pero en los últimos años se ha visto implicada en muchas otras funciones como la regulación del sistema inmune, la proliferación y diferenciación celular, y el sistema muscular. Esto la ha colocado como tema principal en investigaciones que han asociado su deficiencia con un aumento de incidencia de infecciones, enfermedades autoinmunes, entre otras.

La vitamina D puede ser obtenida mediante fuentes alimenticias o exposición al sol, por lo que la deficiencia no debería de tener una alta incidencia. Sin embargo, en Guatemala de los pocos estudios sobre la deficiencia de vitamina D, uno realizado en Izabal encontró que de 80 pacientes aparentemente sanos 2.5 % presentaban deficiencia y 35 % insuficiencia a pesar de tener una alta exposición al sol.<sup>1</sup> Esto podría verse influenciado a la alta incidencia de desnutrición en Guatemala que incluso presentó un aumento del 122 % de casos en el 2020 en relación al 2019.<sup>2</sup> En el ámbito internacional Guatemala ha sido situada entre los seis países con mayor porcentaje de niños menores de cinco años con retardo del crecimiento en el mundo y el primero en América Latina y el Caribe.<sup>3</sup> Asimismo, también hay que considerar que en pacientes con una enfermedad aguda, estudios han confirmado que los niveles de vitamina D son independientes de la exposición solar.<sup>4</sup> En Guatemala se realizó un estudio en pacientes mayores de 55 años que asistían al Hospital General San Juan de Dios donde se encontró que el 90.4 % tenían insuficiencia y 4.8 % deficiencia.<sup>5</sup> Este fenómeno puede ser secundario a un metabolismo alterado, resucitación hídrica, disminución de su síntesis, extravasación intersticial y pérdidas renales.

Además a nivel mundial a pesar de que la prevalencia de la deficiencia de vitamina D puede variar geográficamente según factores como pigmentación de la piel o exposición a luz solar, se ha estimado que existe una prevalencia de deficiencia del 30 % y hasta un 60 % de insuficiencia.<sup>6</sup> Esto sugiere que la deficiencia de vitamina D es un problema de salud al cual no se le ha prestado la debida atención y siendo aún mayor al considerar que podría asociarse con una mayor incidencia de sepsis y otras enfermedades.

En Guatemala existen pocos estudios sobre la sepsis y los únicos datos encontrados son en pacientes embarazadas y neonatales. En los primeros existe una incidencia de 0.38 casos de sepsis puerperal por cada 10 000 mujeres y una mortalidad de 14%. Los pacientes neonatales demostraron una incidencia de 33.23 casos por cada 10 000 recién nacidos con una mortalidad del 19.13 %.<sup>7</sup> Por lo tanto a pesar de no poseer datos completos sobre la enfermedad es evidente que representa un problema de salud.

De forma similar a nivel mundial en al año 2017 se reportaron 48.9 millones de casos nuevos de sepsis en todo el mundo y se notificaron 11 millones de muertes, lo que representó el 19.7 % de todas las muertes alrededor del mundo. Asimismo, en Estados Unidos el tratamiento de esa enfermedad represento un costo de 10 000 dólares por paciente.<sup>8</sup> Consiguientemente este problema es de gran magnitud y todo avance para mejorar su atención o reducir su incidencia es vital.

Tomando en cuenta la deficiencia de vitamina D y las nuevas funciones atribuidas a misma junto con el poco conocimiento que se posee de la patogénesis de la sepsis una de las principales interrogantes que ha surgido y que se pretende responder en está monografía es si la deficiencia de vitamina D podría cumplir un rol en su desarrollo. La posible relación entre ambos sugeriría un posible beneficio de la suplementación de vitamina D en estos pacientes mejorando su atención y disminuyendo la morbilidad de esta enfermedad. Para cumplir con el objetivo se describirá la fisiología de la vitamina D y sus funciones, determinar las causas y consecuencias de la deficiencia de este micronutriente y establecer las consecuencias de su deficiencia en el cuadro de sepsis.

Para evaluar lo anterior se procederá a realizar una recopilación bibliográfica de publicaciones, artículos y libros científicos en bases de datos de la Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio de León Méndez” y el “Programa de Acceso a la Investigación para la salud” (HINARI) de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala y también se utilizaran bases de datos internacionales. La búsqueda será realizada por medio de descriptores en Ciencias de la Salud tanto en español como en inglés, relacionados por medio de operadores lógicos. Solo se seleccionaran estudios de los últimos cinco años que tengan relación con el objetivo de la monografía y tengan un alto nivel de evidencia. Esto con el propósito de obtener información reciente de mayor relevancia.

La información encontrada será evaluada, resumida de forma clara y concisa y ordenada en cuatro capítulos. El primero expone las funciones actuales con las que se ve relacionada la vitamina D. El segundo capítulo explica las consecuencias de su deficiencia. El tercero presenta su relación en la evolución de la sepsis. Por último en el cuarto capítulo se evalúa la información obtenida anteriormente para generar un análisis interpretativo y obtener conclusiones sobre el objetivo de la monografía.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La vitamina D cumple un rol en el sistema inmunitario, cardiovascular y respiratorio convirtiéndose en objeto de estudio en la última década. En Guatemala, un estudio realizado por Santis Barreda M. A. en 2018 evaluó la prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes mayores de 55 años del Hospital General San Juan de Dios demostrando que el 90.4 % tenían insuficiencia y 4.8 % deficiencia.<sup>4</sup> Asimismo, Gálvez N. en 2016 demostró que en pacientes pediátricos con diagnóstico de asma un 65 % contaba con niveles insuficientes de vitamina D y 4 % con niveles deficientes.<sup>9</sup>

Otros resultados alrededor del mundo han demostrado que los niveles de vitamina D, en el contexto de una enfermedad aguda o crítica, son independientes de la exposición solar. Este fenómeno puede ser secundario a un metabolismo alterado, resucitación hídrica, disminución de su síntesis, extravasación intersticial, pérdidas renales, disminución de conversión renal de 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)D) y aumento de conversión de 25-hidroxitamina D (25(OH)D) en 1,25(OH)D en los tejidos.<sup>5</sup> En Guatemala no existen estudios que evalúen los niveles de vitamina D en pacientes críticamente enfermos. No obstante, estudios alrededor del mundo han demostrado la prevalencia de deficiencia de vitamina D en este tipo de pacientes se encuentra entre 40–70 %. También se ha demostrado desenlaces desfavorables en el curso de enfermedades críticas.<sup>5</sup>

Se pretende realizar una compilación de información a través de una investigación documental para responder la pregunta: ¿Cuál es el efecto de la vitamina D en la patogenia de sepsis? Esto con el fin de que la información recaudada pueda incentivar posteriores investigaciones en el contexto de Guatemala.



# **OBJETIVOS**

## **Objetivo general**

Establecer el efecto de la vitamina D en la patogenia de sepsis.

## **Objetivos específicos**

1. Describir las generalidades de la vitamina D y sus funciones en el organismo.
2. Determinar las causas de deficiencia de vitamina D y sus manifestaciones sistémicas.
3. Establecer las consecuencias de la deficiencia de vitamina D en el cuadro de sepsis.



## MÉTODOS

Se procedió a realizar una recopilación bibliográfica de publicaciones, artículos y libros científicos en bases de datos en línea tanto en idioma español como inglés. Se utilizaron las bases de datos TESME, REV, LIBRO y DOCUMED de la Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio de León Méndez” de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala para realizar las búsquedas, así como la plataforma “Programa de Acceso a la Investigación para la salud” (HINARI).

También se revisaron bases de datos internacionales como *PubMed*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) *National Library of Medicine* (NIH), *British Medical Journal* (The BMJ), *New England Journal of Medicine* (NEJM), *Cochrane Library* (CDSR), *Wolters Kluwer Health*, *Clinical Key* (CK).

Para la realización de las búsquedas se utilizó descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) tanto en español como en inglés, relacionados por medio de operadores lógicos, además de algunos calificadores permitidos incluyendo los descritos en la tabla 1.

**Tabla 1: descriptores gráficos a utilizar para la búsqueda de información.**

<b>Descriptores (DeCs)</b>	<b>Calificadores Permitidos</b>	<b>Operadores Lógicos</b>
"Vitamina D"	Bioquímica Fisiología Metabolismo Fuentes de obtención	"Vitamina D" AND "Humanos"
"Deficiencia de Vitamina D"	Definición Etiología Epidemiología Diagnóstico Cuadro clínico Prevención Tratamiento Farmacología Terapia	"Vitamina D" AND "Deficiencia" NOT "Veterinaria"
"Sepsis"	Definición Diagnóstico Epidemiología Etiología Fisiopatología Tratamiento Farmacología	"Sepsis" evitar resultados en ratones y otros animales.
Vitamina D y Sepsis	Historia Epidemiología Fisiopatología Patogenia Farmacología Terapia	"Vitamina D" AND "Sepsis" "Deficiencia de vitamina D" AND "Sepsis"

Fuente: Elaboración propia según resultados obtenidos en base de datos de Descriptores en Ciencias de la Salud de la Biblioteca Virtual en Salud. <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>

Para la correcta selección de las fuentes de información para la monografía, se evaluó según criterios de inclusión y exclusión. Estos se construyeron de acuerdo a la población estudiada, los cuales debían ser sujetos humanos de 1 mes a 80 años de edad y de cualquier género. Las fuentes de información debían contar con una antigüedad máxima de 5 años previos al año 2020, y estar disponibles en versiones de texto completo. Además, se buscó que las publicaciones incluyan las palabras clave "Vitamina D", "Deficiencia de Vitamina D" y "Sepsis". Se excluyó fuentes que no contengan las palabras clave, así como también aquellos que se desvíen del objetivo de la monografía.

Posterior a haber seleccionado las fuentes potenciales, se revisó su nivel de evidencia, procurando que se trate de estudios de tipo meta-análisis, estudios multicéntricos, estudios observacionales, reportes de caso, ensayos clínicos, estudios comparativos, de casos y controles, de cohortes, revisiones sistemáticas, y/o guías internacionales.

Las fuentes bibliográficas encontradas se organizaron en una tabla de matriz de datos en las que se resumió, evaluó y ordenó la información según su relevancia y nivel de evidencia. Se tomaron notas de la información recolectada, registrándola en forma clara y breve para revisarlas en lecturas posteriores y poder encontrar similitudes o diferencias entre cada una de ellas. Esto para generar un análisis interpretativo y comparativo y poder así, obtener respuestas a las preguntas guías y formular conclusiones de la monografía.

**Tabla 2: Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio**

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
-----	Todos los artículos revisados	-----	387
-----	Todos los artículos utilizados	No filtrados	92
1a	Meta-análisis de ensayos clínicos controlados	"Vitamina D" [DeCS]; "Homeostasis de calcio" [DeCS]; "Sistema Inmune" [DeCS]; "Funciones" [DeCS] "Recomendaciones Dietéticas" [DeCS]	14
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	"Vitamina D" [DeCS]; "Homeostasis de calcio" [DeCS]; "Sistema Inmune" [DeCS]; "Funciones" [DeCS]; "Proliferación y diferenciación celular" [DeCS]; "vitamin D metabolism" [Nat Rev Endocrinol]; "Photoprotection"[MeSH]; "Vitamin D deficiency"[MeSH]; "children and adolescents" [DeCS]; "European Academy of Pediatrics" [DeCS]	43
1a	Revisión sistemática de cohorte	"Vitamina D" [DeCS]; "Sistema Inmune" [DeCS]; "Funciones" [DeCS]; "Proliferación y diferenciación celular" [DeCS]; "vitamin D metabolism" [Nat Rev Endocrinol]; "Vitamin D deficiency"[MeSH]; "children and adolescents" [DeCS]	5
1b	Ensayos clínicos controlados	"Vitamina D" [DeCs]; "Músculo esquelético" [DeCs] "Suplementación" [DeCs]	14
2b	Estudios de Cohorte	"Vitamina D" [DeCs]; "Músculo esquelético" [DeCs]; "Proliferación y diferenciación celular" [DeCs]	8
4	Casos y Controles	"Vitamina D" [DeCs]; "Músculo esquelético" [DeCs]; "Proliferación y diferenciación celular" [DeCs]; "Tratamiento" [DeCs]	2
OTRO	Revisión Bibliográfica	"Vitamina D" [DeCS]; "Homeostasis de calcio" [DeCS]; "Sistema Inmune" [DeCS]; "Funciones" [DeCS] "Recomendaciones Dietéticas" [DeCS]	6

**Fuente:** elaboración propia según fuentes de información citadas. Niveles de evidencia según Oxford.



# CAPÍTULO 1. VITAMINA D

## SUMARIO

- **Generalidades**
- **Fisiología y Metabolismo**
- **Funciones**
- **Fuentes de obtención**

La vitamina D es un secoesteroide liposoluble, presentándose en dos formas principalmente, ergocalciferol (vitamina D2) y el colecalciferol (vitamina D3). Estas formas se distinguen por su cadena lateral, donde la vitamina D2 tiene un doble enlace entre C22 y C23 y un grupo metilo en C24, a diferencia de la vitamina D3.<sup>10</sup> En el siguiente capítulo se desarrollarán las generalidades de la vitamina D, fisiología y metabolismo en el cuerpo humano, funciones dentro de este y sus diferentes fuentes de obtención.

### 1.1. Generalidades

La vitamina D posee una actividad biológica limitada ya que necesita ser metabolizada para realizar sus funciones, esto es principalmente a nivel hepático. Numerosas enzimas poseen actividad 25-hidroxilasa, pero la principal enzima responsable de la producción de 25(OH)D en circunstancias fisiológicas es la CYP2R1.<sup>10</sup> La principal forma circulante es 25(OH)D, pero su forma activa es la 1,25 (2OH) D, que es sintetizada en su mayoría en las células renales por 1alfa-hidroxilasa, con una vida media de 4 a 6 horas,<sup>11</sup> de igual forma muchas otras células, como los queratinocitos y las células inmunes, expresan CYP27B1, gen codificante de la enzima 1alfa-hidroxilasa. A nivel renal, la actividad de la 1alfa-hidroxilasa es estimulada por la hormona paratiroidea (PTH) e inhibida por la acción del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) y la 1,25 (2OH)D.<sup>10</sup>

La principal función de la vitamina D es favorecer la absorción intestinal y regular el metabolismo del calcio y fósforo para proporcionar una adecuada mineralización ósea y demás funciones celulares. Es esencial para el crecimiento y formación de huesos, dientes y también se le ha vinculado con la regulación de la presión arterial.<sup>12</sup> Sin embargo, como en el caso de la psoriasis, una enfermedad inflamatoria proliferativa de la piel, es un ejemplo destacado de una enfermedad no esquelética en la que la 1,25 (2OH)D y sus análogos han demostrado ser una terapia eficaz. Este hallazgo demuestra las acciones antiproliferativas y antiinflamatorias de la vitamina D.<sup>10</sup>

Las vitaminas D2 y D3, aunque en cantidades limitadas, se encuentran de forma natural en algunos alimentos. Sin embargo, esta vitamina no es un nutriente esencial que deba ser aportado por la dieta, siempre y cuando haya suficiente exposición de la piel a la radiación

ultravioleta (UV) de la luz solar.<sup>12</sup> Las unidades utilizadas en la determinación del 25(OH)D, el principal metabolito circulante, en sangre son ng/ml y nmol/l, 1 ng/ml de 25(OH) D corresponde a 2496 nmol/l. La cantidad que se aporta de vitamina D (colecalfiferol o ergocalciferol) por parte de alimentos o medicamentos se suele expresar en unidades internacionales (UI); 40 UI equivalen a 1 g de vitamina D2 o D3.<sup>5</sup>

La piel es el único órgano capaz de producir vitamina D, metabolizarla a 1,25(2OH)D y responder a ella de manera específica. La vitamina D3 se produce en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol (7-DHC), mientras que la vitamina D2 se produce en las plantas y hongos a partir del ergosterol. Las actividades biológicas son similares, aunque existen diferencias en la farmacocinética.<sup>11</sup>

La cantidad de vitamina D sintetizada en la piel depende tanto de la extensión de la misma expuesta a la luz, como el tiempo de exposición y el color de la piel. Una piel más oscura, debido al mayor contenido de melanina, requiere un tiempo de exposición más prolongado. Por lo tanto, esta síntesis está influenciada por la vestimenta, permanencia fuera del hogar, la raza, latitud donde se vive, la estación del año y los niveles de contaminación ambiental que pudieran bloquear la luz solar. Podemos clasificar grupos de población en riesgo de una síntesis deficiente al analizar todos estos factores.<sup>12</sup> Es importante mencionar que de acuerdo a una revisión de Passeron T, et. al en 2019, el uso de protector solar no se muestra como un indicador limitante de la síntesis de vitamina D.<sup>133</sup>

## **1.2. Fisiología y Metabolismo**

La vitamina D se obtiene principalmente de dos fuentes, la dieta (10 %) y por la formación endógena en la epidermis (90 %). Esta síntesis es inducida por la exposición de la piel a rayos UV que generan pre vitamina D3 (pre-D3) a partir de la conversión fotolítica de 7-DHC. Inmediatamente después esta es transformada en colecalfiferol a partir de una isomerización térmica. Posteriormente, es necesario su paso por una sucesión de reacciones para alcanzar su metabolito activo, 1,25(OH)D, y ejercer sus efectos al unirse a receptores intranucleares.<sup>14</sup>

El siguiente paso es llevado a cabo en el hígado, a donde es transportada por la proteína de unión a vitamina D (DBP), donde sufre una hidroxilación en el carbono 25 mediada por el citocromo CYP2R1, convirtiéndose en 25(OH)D (calcidiol o hidroxicolecalciferol). Este proceso es limitado por el mismo producto ya que tiene un efecto de retroalimentación negativa en el proceso de hidroxilación. Dicha retroalimentación es importante ya que la conversión controlada de colecalfiferol a 25(OH)D permite el almacenamiento de vitamina D en el hígado para su uso en el futuro y además previene la acción excesiva de la misma. Por lo tanto, este metabolito es

la principal forma circulante en el cuerpo y el mejor indicador de los niveles de esta vitamina.<sup>14,</sup>  
15

Finalmente es transportada al túbulo proximal renal donde es hidroxilada por la 1alfa-hidroxilasa a su forma activa, 1,25(2OH)D. El calcio por sí mismo tiene un leve efecto en prevenir la hidroxilación de 25(OH)D. Sin embargo, el principal mecanismo de regulación es la secreción de hormona paratiroidea (PTH) el cual está inversamente relacionado con la concentración de calcio en el plasma.<sup>14, 15</sup> Adicionalmente, la 1,25(2OH)D ejerce una retroalimentación negativa y suprime la acción de la 1alfa-hidroxilasa.<sup>15</sup>

A pesar de que las células renales son la mayor fuente de 1,25(2OH)D, otras células como los queratinocitos y células inmunes expresan CYP27B1. La regulación de la producción de 1,25(2OH)D fuera de los riñones no se encuentra regulada por los mismos mecanismos mencionados anteriormente. En los tejidos extra renales la regulación del 1alfa-hidroxilasa se encuentra mediada por citosinas como el factor de necrosis tumoral (FNT) y el interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ).<sup>10</sup>

El receptor del metabolito activo de la vitamina D (RVD) es de la familia de receptores esteroideos, razón por la cual se dice tiene efectos tipo hormonales. El receptor está compuesto por tres regiones diferentes: N-terminal que se une al ADN, C-terminal que se une al metabolito activo y una región desestructurada que une los dominios funcionales. El receptor generalmente se encuentra unido al receptor retinoide X (RXR) formando un heterodímero o se une a otro RVD formando un homodímero. La unión de 1,25(2OH)D al complejo lleva a un cambio conformacional en el receptor que regula diferentes funciones como diferenciación celular, metabolismo, estrés oxidativo y apoptosis. La 24-hidroxilasa, encontrada en prácticamente todas las células, cuya función es regular la concentración de 1,25(2OH)D y 25(OH)D convirtiéndolos en los metabolitos inactivos: 1,24,25-hidroxicolecalciferol y ácido calcitrico; y en 24,25-hidroxicolecalciferol respectivamente.<sup>15</sup>

En personas sanas no embarazadas, aproximadamente el 85 % de 25(OH)D y 1,25(2OH)D es transportado unido a la Proteína de Unión de Vitamina D (PUD); aproximadamente un 15 % de estos metabolitos es transportado por albúmina; la proporción libre de 25(OH)D alcanza el 0.03 % y de 1,25(2OH)D el 0.04 % total. Para la mayoría de células la porción libre es la que traspasa la membrana celular (concepto conocido como la hipótesis de hormonas libres). Sin embargo, en algunos tejidos se ha identificado un mecanismo de transporte que ingresa vitamina D unida a la PUD. Estos transportadores han sido identificados especialmente en riñón, paratiroides y placenta.<sup>10</sup>

En los últimos años, se ha demostrado que los receptores de vitamina D no son exclusivos de los tejidos en donde se desempeñan funciones reguladoras del metabolismo del calcio, como lo son hueso, intestino, riñón y paratiroides, sino también en cerebro, músculo cardíaco, hígado, endotelio vascular, glándula suprarrenal, tejido adiposo, folículo piloso, macrófagos, pulmón, tiroides, músculo liso, testículos, útero, placenta, entre otros. Esto ha permitido definir el rol de la vitamina D en diferentes procesos fisiológicos y relacionarla con distintas patologías.<sup>14</sup>

### **1.3. Funciones**

La vitamina D ha sido implicada principalmente en la homeostasis del calcio y fosfato. Sin embargo, en las últimas décadas se ha descubierto que participa en la proliferación y diferenciación celular, regulación del sistema inmune y adaptativo, y metabolismo del músculo esquelético.<sup>16</sup> Las acciones de esta prohormona están mediadas por acciones genómicas y no genómicas para regular la expresión de diferentes genes.<sup>16</sup> El receptor de vitamina D ha sido identificado en diferentes tipos celulares dándole un papel clave en los diversos sistemas corporales.<sup>17</sup>

El mecanismo molecular genómico por el cual actúa la vitamina D está mediado por la unión al receptor nuclear de vitamina D. Antes de actuar como factor de transcripción se une al receptor retinoide X para formar un heterodímero que favorece la unión de moléculas potenciadoras. Los complejos formados son esenciales ya que permiten modificar los nucleosomas, alterar las histonas y modificar el ADN para facilitar la acción de la vitamina D. Los cofactores implicados en dichas funciones son el receptor esteroideo coactivador de la transcripción p160, que confiere al complejo actividad acetiltransferasa, metiltransferasa, deacetiltransferasa o demetilasa en las histonas y el factor de transcripción-IIB (FTIIB), que interviene en el reclutamiento de polimerasa II para iniciar el proceso de transcripción.<sup>18</sup> Finalmente se une a módulos reguladores-cis (CRM) identificadas mediante el elemento de respuesta de la vitamina D compuesto por AGGTCA posibilitando la regulación transcripcional de genes cercanos.<sup>16</sup>

El mecanismo de acción no genómico está mediado por la activación de moléculas de señalización como fosfolipasa C (FLC), fosfolipasa A2 (FLA2), cinasa-fosfatidilinositol-3 (CFI3), p21ras; la rápida producción de segundos mensajeros como calcio, adenosina monofosfato cíclico (AMFc), fosfatidilinositol; y por la activación secundaria de proteína cinasa A (PCA), proteína cinasa C (PCC), tirosina cinasa src, cinasa proteína activada por mitógeno (PAM) y calmodulina cinasa II. Estas moléculas intervienen en la regulación de la transcripción genética principalmente mediante acciones propias de las vías de señalización y en menor medida regulan la acción genómica de la vitamina D. La evidencia de su participación en la regulación de la acción

genómica de la vitamina D se comprobó en diversos estudios en los que si se bloquean estas moléculas de señalización existe una disminución de la expresión de un gen mediado por la vitamina D, a pesar de mantener niveles óptimos de esta. Asimismo, en estos estudios se demostró que la participación y función de las diferentes moléculas de señalización dependen del tipo de célula y estado de maduración de la misma.<sup>18</sup>

### 1.3.1. Sistema musculoesquelético

La vitamina D ha sido implicada en diferentes roles del metabolismo celular del musculoesquelético, sin embargo los mecanismos celulares por los que actúa aún no han sido dilucidados por completo. Esta participa en la regulación de la contracción y tono muscular, ya que se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D reduce la recaptación de calcio por el retículo sarcoplasmático lo que lleva a una prolongación de la fase de relajación muscular.<sup>19</sup>

La mitocondria encargada del metabolismo oxidativo, fuente principal de energía para la contracción muscular, también ha sido asociada a la vitamina D. Un estudio demostró que la suplementación con el metabolito activo de la vitamina D, 1,25(2OH)D, se asoció a una mayor producción de ATP y con mejoría de síntomas como fatiga y mialgia.<sup>19</sup> Otro estudio lo confirmó al establecer los mecanismos para el aumento de la fosforilación oxidativa en la cadena respiratoria mitocondrial. Primero, determinó que el tratamiento de células musculares con vitamina D aumentaba el volumen mitocondrial, secundario a un aumento en la expresión de proteínas involucradas en la fusión mitocondrial (OPA1) y disminución de las que participan en la fisión mitocondrial (Fis1 y Drp1). Segundo, demostró que existe un aumento en la forma activa de la piruvato deshidrogenasa (PDH), desfosforilada, lo que se traduce en un aumento de acetil-coenzima A en el ciclo del ácido tricarbóxico para mayor producción de adenosina trifosfato (ATP). Esto está mediado por la regulación negativa del gen que expresa la piruvato deshidrogenasa cinasa-4 (PDC4) y un aumento de la expresión del gen que codifica la piruvato deshidrogenasa cinasa-2 (PDC2).<sup>20</sup>

La mitocondria, a pesar de ser esencial en el metabolismo energético, se ha visto implicada en la producción de especies reactivas de oxígeno, y la vitamina D también puede influenciar en este proceso. Un estudio demostró que pacientes con dolor lumbar crónico con deficiencia de vitamina D presentaban actividad de enzimas antioxidativas disminuida, lo que llevaba a una mayor producción de especies reactivas de oxígeno.<sup>16</sup> En otro estudio, la suplementación de vitamina D en sujetos sometidos a ejercicio exhaustivo presentaron menor daño tisular y estrés oxidativo.<sup>21</sup>

De igual manera, la vitamina D ha sido implicada en procesos catabólicos y anabólicos. La vía de señalización del factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1)-proteína cinasa Akt-*Forked*

*Box Transcriton Factor* (FOXO) controla la síntesis y degradación de proteínas. La vitamina D entra en juego ya que inhibe los factores FOXO, encargados de la degradación proteínica a través del sistema ubiquitina-ATP, impidiendo la expresión de las proteínas de caja-F de atrofia muscular (MaFbx) y proteína muscular anular (MuRF1) implicadas en la atrofia del tejido. Al mismo tiempo, la vitamina D sensibiliza la vía Akt-mTOR a la estimulación por insulina y leucina lo que se traduce en síntesis proteica. En efecto, múltiples estudios confirman este hallazgo al determinar la deficiencia de vitamina D como causa de atrofia muscular.<sup>19</sup>

A pesar de los múltiples beneficios de la vitamina D en el músculo esquelético también se ha asociado a efectos adversos. En un estudio, la administración de dosis suprafisiológicas en el tejido muscular dañado se asoció a una disminución de la diferenciación, un retraso en la regeneración de fibras musculares y mayor fibrosis muscular.<sup>19</sup> De manera similar otro estudio demostró que la línea celular de mioblastos C2C12 a dosis suprafisiológicas de vitamina D causaba una sobreexpresión de RVD, que participaba en la alteración de la diferenciación a células maduras.<sup>22</sup>

### 1.3.2. Sistema inmune

La vitamina D y el sistema inmune se relacionan principalmente por dos hallazgos: 1) la presencia de RVD en células inmunes y 2) la habilidad de estas para metabolizar vitamina D ya que estas poseen enzimas capaces de convertir la 25(OH)D en 1,25(2OH)D. Al ser activado, el RVD, induce una variedad de funciones en las células inmunes tales como: crecimiento celular, proliferación, apoptosis y activación inmune.<sup>23, 24</sup>

#### 1.3.2.1. Inmunidad Innata

La respuesta de la inmunidad innata es caracterizada por la activación de los macrófagos y monocitos, quienes son capaces de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PMAPs) y así ser parte de la primera línea de defensa contra agentes exteriores. La deficiencia de vitamina D disminuye la capacidad de los macrófagos para madurar, producir antígenos de superficie, producir enzimas lisosomales y secretar peróxido de hidrogeno. La activación del RVD y receptores tipo Toll (TLR) en monocitos y macrófagos genera la producción de catelicidinas, que son polipéptidos encontrados en los lisosomas de macrófagos y leucocitos polimorfonucleares, las cuales tienen un rol importante en la inmunidad innata.<sup>25</sup>

##### 1.3.2.1.1. Presentación de antígenos

Las células presentadoras de antígeno (CPA) estimulan a linfocitos del sistema inmune adaptativo a través de la presentación de antígenos para erradicar agentes infecciosos, siendo las células dendríticas (CDs) las más relevantes. La presencia de 1,25(2OH)D inhibe la presentación de antígenos por parte de las CDs y las induce a un estado tolerogénico. La vitamina

D también inhibe la interleucina (IL)-12, citoquina estimuladora del sistema inmune, e incrementa la producción de la IL-10, citosina inmunosupresora, por parte de las CD4.<sup>23</sup>

### 1.3.2.2. Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa es definida por los linfocitos T (LT) y linfocitos B (LB) y su capacidad para producir citosinas e inmunoglobulinas. La vitamina D puede ejercer tanto un efecto indirecto sobre los linfocitos a través de las CPA o un efecto directo sobre los RVD presentes en las estas células.<sup>23</sup>

#### 1.3.2.2.1. Linfocitos T CD4

Los linfocitos T CD4 pueden transformarse en una de cuatro principales categorías: linfocitos T *helper* (Th) 1, Th2, Th17 o linfocitos T reguladores (Treg). Los Th1 son activados por las IL-2 e IL-12, estimulando macrófagos o causando que los linfocitos B cambien a una diferente subclase de inmunoglobulina-G (IgG). Los linfocitos Th2 se encuentran en donde se produce IL-4. Estos activan mastocitos y eosinófilos y provocan que los linfocitos B sinteticen inmunoglobulina-E (IgE). Los linfocitos Th17 producen IL-17, IL-21 e IL-22. La IL-17 es una citosina cuya función es inducir la producción de IL-8 en células epiteliales y del estroma. La IL-8 se encarga de reclutar neutrófilos y macrófagos en tejidos infectados. Los linfocitos Treg suprimen la respuesta inmune de los LT, esto al producir factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) e IL-10. En diversos estudios in-vitro se observó que la 1,25(2OH)D inhibe la secreción de citosinas Th1 como IFN- $\gamma$  e IL-2 y aumenta la secreción de las citocinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-10). Se observó que los LT vírgenes expresan bajos niveles de RVD comparados con los LT activados. A los linfocitos Th17 se les ha atribuido la patogénesis de algunas enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y dermatitis atópica. Se encontró que la vitamina D3 inhibe la síntesis de IL-17, IL-21 e IL-22. La vitamina D también aumenta la producción de IL-10 por parte de los linfocitos Treg.<sup>23, 24, 26</sup>

#### 1.3.2.2.2. Linfocitos T CD8

Los linfocitos T CD8 son células citotóxicas cuya función de inmunidad es cumplida por gránulos citotóxicos que contienen perforinas que ingresan a la célula infectada y activan a las caspasas celulares para así iniciar la apoptosis. Varios estudios indican que la 1,25(2OH)D disminuye la proliferación de los linfocitos T CD8+ al reducir la transcripción de IL-2.<sup>23, 25</sup>

#### 1.3.2.2.3. Linfocitos B

Los linfocitos B son las células encargadas de la inmunidad humoral. Se encargan de secretar anticuerpos, los cuales son inmunoglobulinas que reaccionan de forma específica al antígeno que estimuló su producción. LB inactivos expresan bajos niveles de RVD. La 1,25(2OH)D inhibe la proliferación y promueve la apoptosis de los LB. También inhibe la

producción de células plasmáticas y formación de LB de memoria, así como inhiben la secreción de IgG e IgM.<sup>23, 26</sup>

### 1.3.3. Homeostasis de calcio

La función más conocida de la vitamina D es la de mantener el nivel sérico de calcio en determinado rango y de esta manera mineralizar el esqueleto y prevenir la hipocalcemia. Esta función reguladora es realizada por la coordinación de varios órganos (intestino, riñón, hueso y la glándula paratiroidea). Las acciones de la 1,25(2OH)D en la regulación del calcio sérico son mediadas principalmente por el RVD. El valor a mantener en el calcio sérico es de aproximadamente 9.5 mg/dL, si el plasma baja su saturación de calcio, la mineralización ósea falla y esto al ser prolongado puede llegar a causar raquitismo en niños y osteomalacia en adultos.

La vitamina D incrementa la concentración sérica de calcio a través de 3 actividades:<sup>27, 28</sup>

- Absorción intestinal de calcio: aumenta la formación de calbindina, una proteína fijadora de calcio, en el borde en cepillo de las células epiteliales intestinales. Esta proteína desplaza el calcio al interior del citoplasma celular y luego hacia la membrana basolateral de la célula. La velocidad de absorción del calcio es proporcional a la cantidad de calbindina. Otros efectos que también pueden facilitar la absorción de calcio son: la formación de adenosina trifosfatasa (ATPasa) estimulada por el calcio en el borde en cepillo de las células epiteliales y la formación de una fosfatasa alcalina en estas mismas.<sup>29</sup>
- Aumento en la resorción de calcio: La vitamina D estimula la movilización de calcio desde el esqueleto ya que aumenta la actividad de los osteoclastos y la osteoclastogénesis. También toma ventaja de la actividad 1,25-(2OH)D para producir la expresión del ligando de receptor activador para el factor nuclear kB (RANKL). El RANKL estimula osteoclastogénesis para una mayor resorción ósea y así mantener los niveles séricos de calcio.<sup>28</sup>
- Reabsorción de calcio por el túbulo renal distal: aproximadamente el 90 % del calcio renal se reabsorbe en el túbulo proximal y la parte ascendente del asa de Henle. Sin embargo, la reabsorción renal mediada por vitamina D es en el túbulo renal distal. La reabsorción es similar a la del epitelio intestinal: absorción apical y difusión intracelular. Sin embargo, no hay transporte paracelular ya que estas calbindinas no poseen esa propiedad.<sup>28-30</sup>

#### 1.3.4. Proliferación y diferenciación celular

Como se ha evidenciado anteriormente, la vitamina D influye en múltiples tejidos celulares de diferentes maneras, siendo importante su participación en la proliferación y diferenciación celular. El mecanismo molecular es específico del tipo celular en el que actúa, por lo regular interviene en la apoptosis, ciclo celular y diferenciación.<sup>23</sup>

En relación al ciclo celular, la vitamina D se ha asociado con la interrupción de ciclo celular en la transición de la etapa G0 a G1. El mecanismo se produce por el aumento de expresión de inhibidores de cinasas dependientes de ciclina como p27kip1, p21WAF1/CIP1 e INK4. También se ha observado una alteración de proteínas reguladoras del ciclo celular como la p53 y cinasas activadas p21.<sup>23</sup>

Su implicación en la diferenciación celular se ha evidenciado tanto en células sanas como tumorales. Un estudio demostró la diferenciación de células mieloides leucémicas en macrófagos después de estimularlas con 1,25(2OH)D.<sup>22</sup> De manera similar, en un estudio realizado por Shan N.L, et al. en cáncer de mama triple negativo, el tratamiento con vitamina D altera las células madres cancerosas al disminuir la expresión de marcadores clave para las mismas y disminuir la expresión de moléculas de señalización Notch implicadas en el mantenimiento de las células madre. Asimismo, demostró un aumento en la expresión de marcadores clave para la diferenciación mioepitelial y disminución para la diferenciación luminal.<sup>31</sup> Otro mecanismo por el cual se puede ver afectada la población de células madre es mediante la influencia en la vía de señalización Hedgehog (Hh) mediante el control de inhibidores de vías de señalización como Ptch1, Ptch2, Hhip y de potenciadores de vías de señalización como Boc.<sup>31</sup> En la piel, estudios han demostrado que la vitamina D regula la diferenciación celular de los queratinocitos al controlar la expresión de proteínas reguladoras del ciclo celular, estimular proteínas claves para la queratinización celular como involucrina y loricrina, estimulación de cadherinas para promover adhesión celular y mantener el gradiente de calcio celular. Esto se traduce en la liberación de moléculas de transducción celular como diacilglicerol e inositol trifosfato y activación de PCC que activa los factores de transcripción AP-1.<sup>32, 33</sup>

La apoptosis puede ser regulada por la vitamina D tanto en células cancerosas como en tejidos normales. En un estudio de carcinoma de células escamosas tratado con análogos de vitamina D se evidenció una inducción de la apoptosis mediante la activación de la vía de las caspasas y por la inhibición de proteínas antiapoptóticas, como la proteína-11 de inhibidor celular de apoptosis o proteína inhibidora de la apoptosis ligada a X. De manera similar, en el cáncer de mama se demostró que la 1,25(2OH)-D inducía mecanismos apoptóticos dependientes del calcio

como caspasas e inhibió el factor de crecimiento similar a insulina-1. En otros casos como cáncer de colon la vitamina D aumentaba la expresión de proteínas proapoptóticas Bak.<sup>23</sup>

#### **1.4. Fuentes de Obtención**

Existen 2 maneras de obtener vitamina D, una es por medio de la exposición solar, donde en la epidermis se foto isomeriza el 7-DHC a precolecalciferol por medio de fotones de la radiación UV, este es convertido por una reacción mediada por calor a vitamina D3. La otra manera es mediante la alimentación, donde a partir del consumo de alimentos de origen animal se obtiene una cantidad pequeña de colecalciferol. En los alimentos de origen vegetal se encuentra el ergocalciferol, otra forma de provitamina D.<sup>34</sup>

La mayor fuente de vitamina D se obtiene por medio de la exposición a la radiación UV de la luz solar. Se han realizado rigurosos estudios comparando dosis graduales orales de vitamina D con la que es adquirida por la exposición de la piel a rayos UV, estos han demostrado que una exposición total del cuerpo a dosis simuladas de luz solar puede generar el equivalente de por lo menos 10 000 UI/día de vitamina D.<sup>35</sup>

##### **1.4.1. Síntesis cutánea de vitamina D**

La formación de vitamina D3 en la piel por la exposición a luz UV es la máxima fuente de vitamina D del cuerpo.<sup>36</sup> La vitamina D3 se forma en la piel por medio de la 7- DHC, la cual es distribuida por medio de la epidermis y la dermis, teniendo su mayor concentración en las capas más bajas de la epidermis que son el estrato espinoso y estrato basal. En estas capas de la epidermis está representada la mayor producción de vitamina D del cuerpo.<sup>37</sup>

La separación del anillo  $\beta$  del 7- DHC requiere luz UV con un espectro de 280 a 320 nm para formar pre-D3. Después de la separación del anillo  $\beta$ , la pre-D3 se somete a una isomerización térmica para convertirse en vitamina D3 y a sus componentes biológicos inactivos, luminesterol y taquisterol. La formación de pre-D3 es rápida y alcanza un máximo con tan solo someterse pocas horas a la exposición de radiación UV de la luz solar. La exposición corta a la luz del sol causa una liberación prolongada de vitamina D3 desde la piel expuesta debido a la conversión lenta de pre-D3 a vitamina D3. La vitamina D3 es transportada en la sangre principalmente unida a la PUD, la cual es un alfa-globulina producida en el hígado. Sin embargo, esta tiene una mayor afinidad por otros metabolitos de la vitamina D, por ejemplo 25(OH)D.<sup>37</sup> Entre las moléculas que regulan este proceso se encuentran la PTH, los niveles séricos de calcio, fósforo inorgánico y el TGF-  $\beta$ .<sup>34</sup> La síntesis cutánea de vitamina D depende del ángulo solar incidente, la estación del año y la latitud. En latitudes superiores a los 37° Norte/Sur, en el invierno, los fotones que alcanzan la superficie terrestre son menor que el resto del año, lo que provoca

que la síntesis cutánea de vitamina D sea casi nula, por lo que la obtención dietética de vitamina D se vuelve vital.<sup>38</sup>

Una exposición de la piel de 20 a 30 minutos diarios a la luz del sol podría llenar la necesidad, sin embargo, la habilidad de la piel de formar vitamina D<sub>3</sub> disminuye con la edad.<sup>35</sup> Las revisiones sugieren que con la exposición a la luz del sol durante 15 minutos por lo menos 3 veces a la semana se incrementa la concentración de 25(OH)D.<sup>38</sup> La exposición de por lo menos el 18 % de la superficie corporal, esto es extremidades superiores e inferiores destapadas, por aproximadamente 15 minutos deberían cubrir la dosis mínima para llevar a la síntesis de vitamina D en una cantidad equivalente de 2000–4000 UI. No se recomienda la exposición directa a la luz solar de neonatos e infantes menores de 3 años sin utilización de protector solar.<sup>39</sup>

En muchos países, la deficiencia de vitamina D está registrada en un 30 % a 50 % de adultos y niños, esto por el déficit de exposición a la luz solar. Las personas con mayor concentración de eumelanina en la piel, las personas que viven en lugares nublados, con contaminación del aire, personas de edades avanzadas y con uso excesivo de bloqueadores con factor de protección solar por arriba de 15, están predispuestas a tener una mayor deficiencia de vitamina D. Estas personas requieren mayor exposición a la luz UV para hacer pre-D<sub>3</sub>.<sup>36, 39</sup>

Guatemala es un país que tiene muchas deficiencias nutricionales, por lo que ha implementado diversas acciones para tratarlas. Sin embargo, recientemente ha entrado a la lista de problemas la deficiencia de vitamina D, por lo que se están realizando diversos estudios para la caracterización de la misma y así poder implementar planes de trabajo. En el año 2016 se publicó un estudio por Naqvi A, et al. para evaluar el nivel de 25(OH)D sérico y la influencia de factores de riesgo para desarrollar hipovitaminosis D en adolescentes Q'eqchi' y Garifunas. El estudio fue realizado en Livingston y Río Dulce, Izabal, a nivel del mar, a una latitud y longitud de 15° Norte y 88° Oeste. Es importante mencionar que Guatemala, al igual que los otros países de Centro América, se encuentra delimitada por el Trópico de Cáncer (23° Norte) y el Trópico de Capricornio (23° Sur), por lo que siempre existe emisión de luz UV en todas las estaciones del año. La suplementación con vitamina D en Guatemala no es obligatoria, y las personas no consumen alimentos fuente de vitamina D con mucha frecuencia, por lo que la producción de vitamina D en la piel por la exposición a luz UV solar es la principal fuente de obtención. En el estudio se realizaron encuestas para identificar factores de riesgo de hipovitaminosis D, también se tomó en cuenta la pigmentación del color de la piel. Una de las variables a evaluar era el tiempo de exposición a la luz solar en actividades al aire libre, se determinó que en el grupo Q'eqchi' que el 75 % pasaba menos de 1 hora al aire libre exponiéndose a la luz del sol, mientras que el 30 % del grupo garífuna pasaba entre 1–2 horas en actividades al aire libre y el 40 % hasta

más de 2 horas. Se indagó también en el uso de medidas de protección solar, como el uso de sombreros, ropa con manga larga o uso de bloqueador solar, la respuesta de ambos grupos ante el uso de los mismos fue casi nula. A pesar de la localización del lugar de estudio que se encontraba en condiciones óptimas para exposición solar a la luz del sol, casi el 65 % de adolescentes presentaron nivel sérico de 25(OH)D insuficiente o deficiente. Por lo que se hace énfasis en el papel de las fuentes dietéticas de vitamina D que en este caso no fueron investigadas.<sup>40, 41</sup> (Molina Ortiz T. Hospital General San Juan de Dios, comunicación personal, 6 de agosto de 2020, menciona que un estudio realizado en el Puerto San José, con el objetivo de observar la deficiencia de vitamina D en pacientes que daban lactancia materna. Se encontró que 24 % de estos pacientes presentaban niveles bajos de vitamina D aun estando expuestas al sol).

Los adultos que tienen muy poca o ninguna exposición a la luz solar necesitan al menos 3000 UI/día de vitamina D para alcanzar los niveles suficientes.<sup>35</sup> Cuando hay poca exposición, la ingesta se convierte en la principal fuente de la vitamina D.<sup>38</sup>

#### 1.4.2. Fuentes dietéticas y absorción intestinal

Se estima que una dieta balanceada cubre hasta 20 % de lo requerido de la ingesta diaria de vitamina D. En términos de prevención de la deficiencia de vitamina D, existen alimentos que deben ser obligatoriamente fortificados, entre ellos se encuentra la leche y demás productos lácteos, cereales de desayuno, jugo de naranja, margarina y pastas. Esta fortificación variará a lo largo de las diferentes regiones del mundo, dependiendo de las políticas de salud y estrategias gubernamentales de cada país. Sin embargo, las fórmulas de leche para los infantes y niños pequeños son una excepción, estos productos son enriquecidos con una cantidad estandarizada de vitamina D.<sup>39</sup>

Los requerimientos nutricionales son la cantidad de nutrientes que un individuo necesita para tener un estado de salud óptimo. Los requerimientos diarios de vitamina D dependerán de la edad, sexo, características fisiológicas como el embarazo, lactancia y de la literatura consultada. La necesidad diaria de vitamina D es un tema polémico hoy en día, ya que entidades como el *Institute of Medicine* (IOM) estadounidense, la Sociedad Americana de Endocrinología (SAE) y la *US Task Force* no están de acuerdo con la cantidad de aporte diario. Esto es debido a que el IOM estadounidense y la *US Task Force* realizan sus recomendaciones para la población sana, mientras que la Sociedad Americana de Endocrinología individualiza sus guías para personas sanas y con padecimientos.<sup>42</sup>

El IOM recomienda 400 UI/día durante el primer año de vida, 600 UI/día entre 1 y 70 años, aumentando a 800 UI/día en adultos mayores de 70 años. La SAE recomienda un rango entre 400–1000 UI/día en el primer año de vida y entre 600–1000 UI/día por encima de esta edad.<sup>34</sup> Según el IOM, para la población adulta es suficiente un consumo de 600 UI/día de vitamina D en la dieta o como suplemento, para cerciorarse de que las concentraciones de 25(OH)D sean lo suficientemente altas para optimizar la salud del aparato músculo esquelético. Sin embargo, no toman en cuenta el índice de masa corporal (IMC), que según reconoce la SAE los adultos con un IMC >30 necesitan el doble de vitamina D que los adultos sanos con peso normal.<sup>35</sup> (Molina Ortiz T. Hospital General San Juan de Dios, comunicación personal, 6 de agosto de 2020, menciona que es por disminución de la biodisponibilidad de vitamina D por secuestro en el tejido adiposo).

El Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) en sus recomendaciones dietéticas diarias propone 200 UI/día para infantes menores de 1 año, esto para mantener niveles séricos adecuados de 25(OH)D. En niños mayores y adolescentes se ha identificado que con una ingesta diaria de 100 UI mantienen los niveles séricos adecuados sin presentar evidencia de deficiencia, pero se recomienda una ingesta diaria de 200 UI. Para adultos hasta los 50 años de edad, se recomienda una ingesta diaria de 200 UI adultos entre 50 y 70 años 400 UI/día y mayores de 70 años 600 UI/día.<sup>12</sup>

Ya que la exposición a luz UV puede no ser suficiente para mantener una adecuada producción de vitamina D en la piel, en Estados Unidos los productos lácteos en su mayoría se encuentran suplementados con vitamina D. Una taza (250 ml) de leche fortificada contiene 120 UI/porción de vitamina D y una rebanada de 1 oz (28 g) de queso tipo cheddar contiene 7 UI/porción. A pesar de que las plantas y algunos hongos contienen ergosterol, el contenido de vitamina D2 en estos alimentos es limitado a menos que sean sometidos a luz UV cuando son procesados. La vitamina D se encuentra en concentraciones moderadas a altas en los aceites e hígado de pescado y en menor concentración en los huevos (tabla 1.1). El corte de salmón (124 g) contiene 647 UI/porción, el atún (85 g) 70 UI/porción y la yema de un huevo (17 g) 37 UI/porción.<sup>37, 38</sup>

Según las guías alimentarias para Guatemala del INCAP, los alimentos disponibles con más contenido de vitamina D son el pescado, la yema de huevo, hígado y otras vísceras, aceite de pescado, leche fortificada y mantequilla. Existen alimentos fortificados con vitamina D como algunos cereales con agregados vitamínicos, leches regulares fortificadas con vitamina D3, y leche de soya fortificada usualmente con vitamina D2.<sup>43</sup> (Molina Ortiz T. Hospital General San

Juan de Dios, comunicación personal, 6 de agosto de 2020, afirma que estos alimentos no son consumidos en gran frecuencia por la población general).

**Tabla 1.1 Alimentos seleccionados ricos en vitamina D**

<b>Alimento</b>	<b>UI</b>
Pescado mero fresco (100 g)	188
Pescado bacalao fresco (100 g)	36
Yema de huevo (17 g)	37
Hígado de res (68 g)	33
Mantequilla (100 g)	60
Leche líquida de vaca (250 ml)	4
Leche integra en polvo fortificada (250 ml)	420
Cereal de desayuno (100 g)	136
Queso tipo cheddar (28 g)	7
Margarina fortificada (100 g)	428
Leche humana (100 ml)	1.5-8
Leche de fórmula tipo 1 (100 ml)	40-60
Leche de fórmula de continuación (100 ml)	50-80
Jugo de naranja (250 ml)	100
Aceite de hígado de bacalao (5ml)	1360

Fuente: Adaptado de las Recomendaciones Dietéticas Diarias del INCAP <sup>12</sup>, Navarro F, et al.<sup>34</sup> Cediel G, et al.<sup>38</sup> Rusinka A, et al.<sup>39</sup>

En el 2019, Arana A realizó un estudio en Guatemala en los municipios de San José Pinula y Mixco para correlacionar el estado nutricional con los niveles séricos de vitamina D en adolescentes. Entre los objetivos del estudio se encontraba identificar factores de riesgo ambientales y dietéticos para presentar déficit de vitamina D. Estos factores fueron encontrados mediante encuestas realizadas a los participantes sobre la exposición a luz solar diaria y la frecuencia de consumo de alimentos fuente de vitamina D. El número de participantes fue de 268 alumnos entre 12 y 18 años, siendo el 54.10 % mujeres y el 45.89 % hombres. El 56.71 % de participantes tenían una exposición a la luz solar diaria y solamente el 18.65 % dos veces por semana. En la determinación del patrón alimentario, se encontró un bajo consumo de alimentos considerados fuentes de vitamina D. El consumo de por lo menos una vez a la semana de leche de vaca descremada o entera en polvo era del 47.7 %, de yogurt 44 %, de crema 59 %, de queso amarillo en rodaja solamente el 33 %, de margarina 42 %, de huevos el 50.7 %, hígado 17.9 %, pescado 30 %, bebidas azucaradas 41 %, alimentos procesados 51 % y cereales integrales el 32 %. Se determinó que el 35 % presentaban nivel insuficiente de 25(OH)D en sangre y el 2.5 % nivel deficiente.<sup>44</sup>

El contenido de vitamina D en la leche humana es fluctuante y pequeño (40 UI/l) y esto parecería ser insuficiente para un niño en crecimiento.<sup>39</sup> Las madres en periodo de lactancia deberían de recibir una suplementación oral de vitamina D diaria de 4000-6000 UI. Estudios han

demostrado que esta cantidad es suficiente incrementar la concentración de vitamina D en la madre y el lactante sin causar daños adversos. Aproximadamente el 20 % de la vitamina D materna es transferida al hijo por medio de la lactancia.<sup>45</sup> La actual recomendación de la academia americana de pediatría es que todos los recién nacidos desde el nacimiento deberían recibir una suplementación oral diaria de 400 UI.<sup>39</sup>

Los niños sanos y adolescentes deben ser motivados a llevar un estilo de vida saludable y una dieta con alimentos que contengan vitamina D, también deben ser motivados a realizar actividades al aire libre para exponerse a la luz solar.<sup>46</sup>

Posterior a la descripción de las generalidades de la vitamina D y su interacción con el cuerpo humano, en el siguiente capítulo se expondrá la deficiencia de la vitamina D. Se presentaran las razones por la cuales se desarrolla la deficiencia de la misma y sus efectos en el organismo afectado.



## **CAPÍTULO 2. HIPOVITAMINOSIS D**

### **SUMARIO**

- **2.1. Epidemiología**
- **2.2. Etiología y factores de riesgo**
- **2.3. Asociación de hipovitaminosis D con otras enfermedades**
- **2.4. Diagnóstico**
- **2.5. Prevención**
- **2.6. Tratamiento**

La deficiencia de vitamina D se ha identificado como una anomalía metabólica común, a pesar de las suplementaciones en la dieta a nivel mundial. Esta puede estar causada por varios condicionantes de salud, tanto de manera extrínseca como intrínseca. A pesar de que se ha presentado discordancia en los estudios sobre los efectos de la suplementación con esta vitamina, se vuelve de vital importancia médica saber a quién realizar mediciones séricas y cuándo tratar a los pacientes con deficiencia de vitamina D en la atención primaria.<sup>47,48</sup> En el siguiente capítulo se aborda la epidemiología, etiología y factores de riesgo, diagnóstico, prevención, tratamiento y como ésta afecta otras enfermedades.

### **2.1. Epidemiología**

La deficiencia e insuficiencia de vitamina D es un problema mundial, afectando incluso a países en los que se tiene buena exposición a la luz solar durante todo el año, en Estados Unidos hay una prevalencia del 36 %; en Europa del Norte del 92 %; en África del 60 %; en Medio Oriente del 90 %; y Asia del 45 % a 98 % . No existen datos de la mayoría de países de América del Sur y África.<sup>49</sup>

Esta problemática afecta tanto a niños, adolescentes, adultos, ancianos y mujeres embarazadas. La prevalencia suele variar entre países y subpoblaciones por los diferentes factores de riesgo, especialmente la pigmentación de la piel, exposición a luz solar y consumo de vitamina D en la dieta. Esta deficiencia también suele ser alta en lugares donde se encuentra altos índices de raquitismo y osteomalacia.<sup>50</sup>

Se ha estimado que aproximadamente 30 % de niños y adultos alrededor del mundo padecen deficiencia de vitamina D y alrededor del 60 % de insuficiencia de esta vitamina. Incluso en países como Estados Unidos donde la leche, algunos jugos y los cereales están fortificados con vitamina D.<sup>6</sup>

Los datos de la Tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES III) mostraron que la vitamina D posee valores séricos más altos en hombres que al compararlo con mujeres; y disminuía con la edad. Los niveles más altos de vitamina D se

presentaron en blancos no hispanos, y los más bajos en negros no hispanos. La variación estacional estuvo presente con niveles más bajos en enero a abril y más altos en julio a octubre.<sup>40</sup>

En Guatemala, se midió los niveles séricos de 25(OH)D en una población de 43 adolescentes Garifunas y 43 adolescentes Kekchi en el departamento de Izabal, la media de los niveles séricos fue 25.83 ng/ml y 29.80 ng/ml respectivamente, con una media muestral de 27.81 ng/ml.<sup>51</sup> Otro estudio realizado en el departamento de Guatemala, realizó mediciones de 25(OH)D a 80 adolescentes, en los cuales se encontró que 2.5% presentaban deficiencia; 35 % insuficiencia; y 62.5 % nivel óptimo.<sup>1</sup>

## **2.2. Etiología y Factores de Riesgo**

La cantidad de vitamina D disponible en el cuerpo humano es obtenida de forma endógena y exógena, en su mayor parte es sintetizada a partir de rayos UV en la piel y el resto mediante la dieta y suplementos fortificados. Sin embargo, se han identificado cuatro principales causas de deficiencia de esta vitamina las cuales son:

- Falta de vitamina D en la dieta y/o falta de exposición a la luz solar.
- Defecto de la hidroxilación en el hígado para producir 25(OH)D.
- Defecto de la hidroxilación en el hígado para producir 1,25(2OH) D.
- Insensibilidad por los órganos diana a los metabolitos de la vitamina D.<sup>10</sup>

Los mecanismos patogénicos que causan deficiencia de vitaminas descritas se pueden clasificar en intrínsecos o extrínsecos.

- Extrínsecos
  - Ingesta inadecuada
  - Escasa exposición a la luz solar
  - Hiperpigmentación cutánea
- Intrínsecos
  - Edad avanzada debido a disminución de la síntesis cutánea de vitamina D
  - Malabsorción: gastrectomía (total, parcial, bypass gástrico), enfermedades intestinales (enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn), cirrosis biliar primaria, insuficiencia pancreática, tratamiento con colestiramina y colestasis crónicas.

- Incremento del catabolismo de la vitamina D: anticonvulsivantes, antirretrovirales, tuberculostáticos, hiperparatiroidismo
- Enfermedad ósea de Paget
- Enfermedades granulomatosas crónicas
- Algunos linfomas
- Obesidad
- Hepatopatía crónica grave/cirrosis hepática
- Deficiencia de 1<sub>α</sub>-hidroxilación renal: insuficiencia renal crónica, raquitismo dependiente de vitamina D tipo-I, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo
- Pérdida renal de 25-hidroxivitamina D
- Síndrome nefrótico
- Anomalías del receptor de 1,25-OH-vitamina D
- Raquitismo dependiente de vitamina D-tipo II.<sup>42</sup>

### **2.3. Asociación de hipovitaminosis D con otras enfermedades**

Los términos deficiencia o insuficiencia no representan una enfermedad que se manifiesta clínicamente. Sin embargo, en casos severos se puede manifestar con síntomas inespecíficos como letargia, malestar general o dificultad para ponerse de pie o caminar. Asimismo, un estado prolongado de estas puede llegar a predisponer múltiples patologías como enfermedades crónicas, musculoesqueléticas, autoinmunes, infecciosas y malignas.<sup>49</sup>

Entre las patologías más comunes de la deficiencia de vitamina D, producto de la alteración del metabolismo de calcio, se encuentran el raquitismo y la osteomalacia. El raquitismo es un retraso de la expansión de la placa de crecimiento ósea producida por el déficit de vitamina D que afecta al crecimiento de los niños. Dependiendo de la severidad los pacientes pueden ser asintomáticos o presentar dolor o irritabilidad, retraso motor y en el crecimiento. Los lactantes pueden padecer cierre tardío de fontanelas, prominencia de uniones costocondrales o genu valgo o varo. Radiológicamente el raquitismo puede observarse como baja densidad de los huesos, ensanchamiento de la metáfisis y falta de diferenciación entre la misma y la placa de crecimiento.<sup>48</sup> La osteomalacia por otro lado, es la alteración en la mineralización de las proteínas de la matriz ósea secundaria a la hipocalcemia e hipofosfatemia producida por el déficit de vitamina D, afectando a adolescentes y adultos. Puede ser una enfermedad asintomática o presentarse como dolor muscular y óseo generalizado. A diferencia de los niños, los adultos con

osteomalacia no llegan a manifestar raquitismo o deformidades óseas ya que el crecimiento ha finalizado.<sup>40</sup>

La deficiencia crónica de vitamina D también puede influir en el sistema musculoesquelético, mediante la regulación de la homeostasis del calcio-fósforo, de la función mitocondrial y activaciones enzimáticas. En un meta-análisis realizado por Lin Zhang y colaboradores, se seleccionaron ocho estudios para determinar el efecto de la suplementación con vitamina D en atletas. Los resultados demostraron un aumento en la fuerza muscular principalmente de miembros inferiores tras la suplementación, sobretodo en atletas que entrenaban en interiores.<sup>44</sup> De manera similar otro meta-análisis, realizado por Anneka Elizabeth Antoniak y Carolyn A. Greig, evaluó la efectividad de la vitamina D junto a ejercicios de resistencia en adultos de tercera edad demostró una mejoría en fuerza muscular, principalmente de miembros inferiores. Estos datos sugieren que la vitamina D podría influir en la disminución de fuerza muscular e incluso el desarrollo de sarcopenia en adultos mayores.<sup>52</sup> Daniel J. Owens, et.al demostraron una mejoría en la recuperación funcional muscular post ejercicio en un grupo de pacientes suplementados con vitamina D a comparación del grupo control. Adicionalmente in vitro demostraron que células musculares deficientes de vitamina D, mejoran su recuperación después de una suplementación adecuada. Esto remarca que la deficiencia de vitamina D en casos de daño muscular puede culminar en una recuperación tardía o ineficaz y en ocasiones hasta en fibrosis.<sup>53</sup>

La implicación de la vitamina D en la proliferación y diferenciación celular tiene implicaciones en el desarrollo del cáncer. Un meta-análisis realizado por Nuria Estébanez, et. al. evaluó un total de 68 estudios y encontró que existía un efecto protector entre niveles adecuados de vitamina D y el desarrollo de cáncer de mama en pacientes premenopáusicas. Este efecto es debido a que posee una acción antiproliferativa y proapoptótica en estas líneas celulares.<sup>54</sup> Similarmente un estudio realizado por Ewa Podgorska, et. al. que pretendía evaluar los efectos de calcitriol y calcidiol en la proliferación de células melanocíticas en respuesta a irradiación con rayo de protones, demostró que la suplementación con vitamina D servía como radiosensibilizador para la terapia con rayo de protones.<sup>55</sup> Esto demuestra que la vitamina D no solo puede influenciar en la incidencia de líneas celulares cancerosas sino también en su evolución.

El rol de la vitamina D en el sistema inmune al suprimir la propiedades proinflamatorias de células presentadoras de antígenos, Th1 y Th17, y de aumentar la acción antiinflamatoria de Th2 y células Treg está implicada en la evolución de desórdenes autoinmunes y enfermedades inflamatorias crónicas. En efecto la deficiencia de vitamina D se ha visto relacionada en pacientes

con lupus eritematoso sistémico. Estos pacientes presentan prevalencias mayores de complicaciones extra-esqueléticas como fatiga, baja calidad de sueño y alteraciones cognitivas, cuya severidad está relacionada inversamente con los niveles de vitamina D.<sup>56</sup> De manera similar, un meta-análisis realizado por Y.H. Lee y S.C. Bae demostró que los niveles de vitamina D en pacientes con artritis reumatoide era menor en comparación con grupo control y la prevalencia de deficiencia de vitamina D también. Adicionalmente, demostraron que los niveles de vitamina D se relacionaban inversamente con la actividad de la enfermedad.<sup>57</sup> En relación con enfermedad tiroidea autoinmune se ha demostrado que estos pacientes tenían niveles menores de vitamina D que grupos control y por lo mismo una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D. Incluso se ha demostrado que el tratamiento concomitante de estas enfermedades con vitamina D reduce los autoanticuerpos en comparación con los grupos control.<sup>58</sup>

Un meta-análisis, realizado por Li X, et al. evidenció cierto efecto en la suplementación con vitamina D en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) al mejorar su índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR). Sin embargo este efecto no fue evidente en la glucosa en ayunas y hemoglobina glucosilada (HBA1C). Se observó que los pacientes con deficiencia se beneficiaban más de este efecto que los pacientes con insuficiencia o suficiencia ya que la suplementación dada no se dirigía directamente al torrente sanguíneo sino al tejido adiposo. Por lo tanto, los pacientes no obesos se beneficiaban más de este efecto debido a sus bajas cantidades de tejido adiposo.<sup>59</sup> Otro estudio reveló que la vitamina D expresa genes inmunes y apoptóticos, los cuales protegen y disminuyen la apoptosis de las células B de los islotes pancreáticos y también regula la secreción de insulina al regular la concentración de calcio en los mismos.<sup>60</sup>

En un meta-análisis realizado por Yang J, et al. se observó que la relación de los niveles de vitamina D y la presión arterial era inversamente proporcional. La vitamina D puede regular la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, la óxido nítrico sintasa endotelial vascular, incrementa la síntesis de prostaciclina, por lo que aumenta la vasodilatación. Asimismo, la vasoconstricción del endotelio vascular puede ser inhibida al disminuir los iones de calcio en las células endoteliales por lo que, la disminución de los niveles de vitamina D disminuyen las capacidades vasodilatadoras del endotelio, aumentando la presión arterial.<sup>60</sup>

En la tesis realizada por Gálvez N. se planteó una relación entre los niveles séricos de vitamina D y el número de crisis asmáticas en pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt. Se tomó un total de 54 pacientes, a 27 se les dio una dosis de 500UI durante un periodo de 6 meses y a los otros 27 un placebo. Los resultados evidenciaron que los pacientes suplementados presentaron una mejoría en la espirometría y en el número de crisis asmáticas comparados con el grupo al que se le administró el placebo.<sup>61</sup>

En un meta-análisis realizado por Upala S. se observó que pacientes con bajos niveles de 25(OH)D presentaron mayor severidad en el cuadro de sepsis comparado con pacientes con niveles normales de 25(OH)D. También se observó que se relacionaba a mayores complicaciones, prolongación de la estadía hospitalaria y falla renal aguda en cuidados intensivos. Sin embargo, más estudios deben ser realizados para poder comprender esta relación por completo.<sup>62</sup>

## **2.4. Diagnóstico**

La necesidad de identificar pacientes con hipovitaminosis D con riesgo de desarrollar enfermedades es vital, sin embargo existe controversia en relación a los biomarcadores a utilizar así como el nivel para definir hipovitaminosis. La principal razón de esta controversia es la falta de uso de ensayos estandarizados en los estudios relacionados con la vitamina D. Para resolver estos problemas se realizaron Conferencias Internacionales sobre Controversias en Vitamina D tanto en 2017 como 2018 para revisar la literatura actual y resolver las principales dudas.<sup>63</sup>

El biomarcador que mejor refleja el estado de la vitamina D es 25(OH)D. Esto es debido a que tiene una vida media larga de 2–3 semanas, su producción no está regulada y representa la cantidad total de dos metabolitos principales de la vitamina D, 25(OH)D<sub>3</sub> y 25(OH)D<sub>2</sub>. El método aceptado para su medición por una mayor precisión es la cromatografía líquida de espectrometría de masas en tándem. Lo único a tomar en cuenta para evitar variaciones en el resultado es excluir el epímero 3-epi-25-OHD<sub>3</sub>, que no siempre es separado por este método. Otro método a considerar son inmunoensayos que detectan la cantidad de 25(OH)D a través de anticuerpos, sin embargo, la eficacia puede variar según la calidad del ensayo. Los motivos de esto es una menor afinidad por 25(OH)D<sub>2</sub> y reactividad cruzada con otros metabolitos de vitamina D como 24,25(OH)<sub>2</sub>D.<sup>63, 64</sup> (Molina Ortiz T. Hospital General San Juan de Dios, comunicación personal, 6 de agosto de 2020, menciona que los métodos de medición de Vitamina D en Guatemala no son muy precisos razón por lo cual se dificulta la interpretación de los resultados).

No existe un consenso para distinguir los estados de deficiencia y suficiencia de vitamina D, debido a que varían según las situaciones que pueden afectar los niveles. Los rangos de referencia para 25(OH)D se han basado en estudios poblacionales, los cuales en su mayoría clasifican deficiencia <20 ng/ml, insuficiencia de 20 a 29.9 ng/ml y suficiencia ≥ 30 ng/ml.<sup>35</sup> Sin embargo, la Segunda Conferencia internacional sobre controversias en vitamina D indica que el riesgo de desarrollar raquitismo y osteomalacia se incrementa si los niveles séricos de 25(OH)D están por debajo de 12 ng/ml, además que la mayoría de individuos sanos tienen una concentración entre 20–50 ng/ml.<sup>65</sup> Por lo tanto, a la hora del diagnóstico es importante

determinar el metabolito de vitamina D que se va a medir y el método a utilizar para poder realizar un diagnóstico preciso.

## 2.5. Prevención

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de Comida y Agricultura (FAO) argumentan que la clave para prevenir las diferentes deficiencias nutricionales es encontrar un alimento como vehículo que sea culturalmente apropiado y consumido por la mayoría de la población en riesgo. Cashman y colaboradores realizaron un estudio en 83 países con ingresos económicos bajos y medios-bajos, entre ellos Guatemala, y encontraron que solo el 35% de estos países tenían publicaciones con datos sobre el estado de la vitamina D en la población. Posterior a este estudio, decidieron escoger 7 países con una marcada deficiencia poblacional de vitamina D para encontrar un alimento como vehículo manufacturado industrialmente que fuera consumido por la mayoría de población en riesgo. Los países en los que se realizó el estudio fueron Afganistán, Pakistán, India, Mongolia, Yemen, Nigeria y Túnez. La información del Intercambio Global de Datos de Fortificación hace énfasis en la fortificación con vitaminas en el aceite, harina de maíz, arroz, sal y harina de trigo. De estos alimentos, se reconocen más comúnmente como vehículos de vitamina D al aceite y harina de trigo en países con ingresos bajos, países con ingresos medios consumen aceites, harina de maíz, harina de trigo y arroz. El vehículo alimenticio de vitamina D más común en países con ingresos altos es la leche y sus derivados. Con estos datos, se consideraron para el estudio los aceites vegetales, harina de trigo, harina de maíz y leche. En los resultados del estudio se observó que la fortificación de la leche aumentó el consumo diario de suplementación con vitamina D, al igual que el consumo de harina de trigo y aceites vegetales. La suplementación con la harina de trigo paso de ser de 132 UI/100 mg a 440 UI/100 mg en Túnez. Por lo que es un hecho que la fortificación de alimentos ampliamente distribuidos y consumidos tiene el potencial para mejorar el estado nutricional de una gran parte de la población y prevenir la hipovitaminosis D.<sup>65</sup>

Se conoce que el requerimiento mínimo de vitamina D en la ingesta para mantener un nivel sérico de 25(OH)D por arriba de 25 ng/ml es de 200 UI/día desde el primer año de vida hasta los 50 años, estos aumentan a partir de esta edad ya que en ancianos la síntesis de vitamina D en la piel disminuye, esta es aproximadamente 75% más lenta en comparación con adultos jóvenes.<sup>66</sup>

La mayor parte de casos de deficiencia e insuficiencia de vitamina D se puede prevenir mediante:

- Infantes alimentados con lactancia materna exclusiva deben recibir 400 UI (10 microgramos) diarios de vitamina D.<sup>50, 67</sup>

- Infantes alimentados con fórmula o parcialmente con lactancia materna deben recibir 400 UI (10 microgramos) diarios de vitamina D.<sup>50</sup>
- Suplementación a madre dando lactancia con dosis de 4 000 a 6 400 UI (100 a 160 microgramos) diarios de vitamina D.<sup>50</sup>
- Suplementación a mujeres embarazadas con 600 UI (15 microgramos) diario.
- Suplementación con 600 UI (15 microgramos) diarios a personas que presenten factores de riesgo.<sup>68</sup>
- Consumo de leche u otras bebidas fortificadas con Vitamina D.<sup>50</sup>
- Exposición a luz solar de diez a quince minutos alrededor de medio día.<sup>50, 6</sup>

## 2.6. Tratamiento

Los individuos que presentan un nivel de 25(OH)D menor a 20 ng/ml requieren suplementación, la cual puede ser vitamina D2 o vitamina D3. La primera es la que se ha utilizado en el mercado farmacéutico por más de 50 años, a pesar de que hay estudios en los que se demuestra que el uso de vitamina D2 incrementa la destrucción de la vitamina D3 en el organismo, esto sólo sucede si se utiliza como un único bolus y no siguiendo los esquemas de tratamiento.<sup>50, 67</sup>

El consumo de suplementos dietéticos de calcio y vitamina D es una opción terapéutica para la insuficiencia y deficiencia de vitamina D. Estudios han demostrado que los individuos con niveles muy bajos (<10 ng / ml) de 25(OH)D sérica, la aumentan generalmente de 1,0 a 1,5 ng / ml por cada 100 unidades internacionales de vitamina D. Se ha observado que los individuos con niveles superiores a 20 ng/ml presentan un aumento más atenuado de 25(OH)D, siendo este generalmente de 0,5 ng/ml por cada 100 unidades. El tratamiento con vitamina D dependerá de la naturaleza y la gravedad de la deficiencia, con las personas con concentraciones <20 ng/ml de 25(OH)D se recomienda en la práctica clínica un esquema de 50 000 UI de vitamina D2 o D3 por vía oral una vez por semana durante 6 a 8 semanas, a menudo se continúa con suplementación diaria con 800 UI a partir de la finalización del primer esquema.<sup>68</sup>

Los niños menores a doce meses de edad suelen recibir terapia de seis a doce semanas con suplementación de 2 000 UI (50 mcg) diarias, continuando con dosis de mantenimiento de 400 UI (10 mcg) diarias. Para los pacientes de un año de edad en adelante, se recomiendan 2 000 UI (50 mcg) diarios de seis a doce semanas, con dosis de mantenimiento posterior entre 600 UI a 1 000 UI (15 a 25 mcg) diarios.<sup>50</sup>

Los metabolitos de la vitamina D se pueden utilizar para tratar su deficiencia, especialmente cuando hay enfermedad renal o hepática y el metabolismo de la vitamina D se encuentre alterado. El calcidiol (25(OH)D) está disponible en cápsulas de 20 y 50 mcg, es usado especialmente en pacientes con enfermedad hepática ya que no requiere metabolismo hepático. En pacientes que permanecen en niveles de deficiencia posterior al tratamiento con vitaminas D2 y D3 se puede iniciar calcidiol en dosis de 50 a 200 mcg/día. También se encuentra disponible el calcitriol en cápsulas de 0.25 y 0.5 mcg. Se recomienda su uso en personas con disminución de la síntesis de calcitriol, como en la enfermedad renal crónica o en el tipo de raquitismo 1 de vitamina D dependiente. Debe monitorizarse el calcio en suero ya que se asocia a hipercalcemia. El dihidrotaquisterol se presenta en comprimidos de 0.125, 0.2 y 0.5 mg. Para volverse terapéuticamente activo requiere de metabolismo hepático, es funcionalmente equivalente a 1-alfa-hidroxivitamina D.<sup>68</sup> (Molina Ortiz T. Hospital General San Juan de Dios, comunicación personal, 6 de agosto de 2020, recomienda el tratamiento con vitamina D activa en pacientes con obesidad y/o síndrome metabólico, enfermedad renal, hepática crónica o algún tipo de melanoma).

El nivel máximo de ingesta tolerable (NM) es el valor de referencia para determinar si la ingesta de algún micronutriente no será excesiva y pueda causar efectos adversos. Los NM dependerán de la edad y el sexo, en el caso de la vitamina D la OMS y FAO recomiendan un NM desde el primer año de vida hasta los 70 años de 2000 UI/día (50 µg). El riesgo de efectos adversos aumentará a medida que se sobrepase este valor.<sup>66</sup> Por lo tanto, todos los pacientes a los que se les administre más de 2 000 UI (50 microgramos) diarias se les debe de realizar mediciones de calcio sérico después de uno a dos meses para descartar hipercalcemia. También a pacientes con niveles elevados de PTH o evidencia clínica de raquitismo se les debe dar suplementación con calcio elemental de 30 a 75 mg/Kg/día dividido en dos o tres dosis, para evitar el síndrome de hueso hambriento por aumento de PTH.<sup>50, 6</sup>

Existen esquemas de tratamiento denominados *Stoss therapy* en el cual se incrementa la dosis de vitamina D administrada a los pacientes y se reduce el tiempo de la terapia. Se administra al paciente 100 000 UI a la semana por cuatro semanas, con lo que alcanzan niveles superiores a 30 ng/ml de 25(OH)D. Los pacientes sometidos a esta terapia deben de ser mayores a tres meses de edad, no se ha demostrado riesgo de toxicidad por vitamina D, sin embargo, presenta la desventaja que a largo plazo los niveles de PTH en pacientes con este tipo de terapia son más elevados que a los que se les administra un esquema habitual.<sup>67</sup>

Hina J, et al, realizaron en 2016 un ensayo clínico aleatorio en un hospital de niños en Nueva York. El estudio se basó en comparar 3 esquemas de tratamiento con vitamina D en

adolescentes que presentaban deficiencia de vitamina D. Se compararon 2 regímenes de tratamiento de dosis alta (50 000 UI/ semana y 5000 UI/día) y 1 régimen de tratamiento de dosis baja (1000 UI/día) de vitamina D3 por 8 semanas. Fueron reclutados pacientes de 13 a 20 años de las clínicas de Medicina Adolescente y Endocrinología Pediátrica del Hospital de Niños de Montefiore. Contaron con la participación de 183 adolescentes, con una edad media de  $16.6 \pm 2.2$  años. El 88 % de participantes eran hispanos o afroamericanos; 35 % eran obesos y 63 % padecían 1 de 4 condiciones crónicas (asma, diabetes, síndrome de ovario poliquístico e hipertensión arterial). La media de 25(OH)D sérica fue de  $13.7 \pm 3.9$  ng/mL. Los participantes fueron escogidos aleatoriamente para recibir 1 de los 3 esquemas de tratamiento propuestos. Completaron el tratamiento 122 participantes (67 %) y los resultados fueron significativamente diferentes entre los esquemas, con el régimen de dosis baja presentando un mínimo aumento en el nivel de 25(OH)D sérico. El nivel sérico de 25(OH)D entre los participantes que recibieron las 2 dosis altas no fue significativamente diferente ( $P = .98$ ), ambos tratamientos fueron efectivos en aumentar el nivel de 25(OH)D por encima del rango de deficiencia ( $\geq 20$  ng/mL). Llegaron a rangos de suficiencia el 72 % de los que recibieron las 50 000 UI/semanales y el 56 % de los que recibían 5000 UI/día. Comparado con los participantes con peso normal, los participantes con sobrepeso tuvieron menos cambios en el nivel sérico de 25(OH)D al finalizar el tratamiento.<sup>69</sup>

Posterior a la descripción de la hipovitaminosis D y su interacción con ciertas enfermedades, en el siguiente capítulo se expondrá su relación con la patogenia de la sepsis. Se presentará los mecanismos por la cual la hipovitaminosis D influye en la patogenia y severidad de la sepsis.

## CAPÍTULO 3. VITAMINA D Y SEPSIS

### SUMARIO

- **3.1. Sepsis**
- **3.2. Hipovitaminosis D en la incidencia de sepsis**
- **3.3. Hipovitaminosis D en el pronóstico**
- **3.4. Vitamina D y sepsis en la práctica clínica**

La palabra sepsis fue introducida por Hipócrates en la literatura médica para describir una enfermedad consecuente a intoxicación con productos derivados del colon. Hugo Schottmuller en 1914 definió sepsis como un estado de invasión microbiana en el torrente sanguíneo que ocasiona signos y síntomas de enfermedad.<sup>70</sup> Desde entonces múltiples definiciones sobre sepsis y choque séptico existen lo que lleva a discrepancias en la mortalidad e incidencia de las mismas. En las últimas dos décadas ha cobrado relevancia el papel de la vitamina D en la patogenia de la sepsis. El siguiente capítulo abordará la etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento para comprender la importancia del síndrome en medicina y la asociación del mismo con la deficiencia de vitamina D.

### **3.1. Sepsis**

#### 3.1.1. Definición

Las definiciones de sepsis y shock séptico se revisaron por última vez en 2001. Desde ese entonces se han realizado avances en la función orgánica, morfología y biología celular, bioquímica, inmunología y circulación. En el año 2016 se realizó “*Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock*”, el cual tenía el objetivo de evaluar, y de ser necesario, actualizar las definiciones de estas patologías. La sepsis no es una enfermedad específica, es un síndrome del que no se conoce la fisiopatología por completo. Actualmente, la sepsis se reconoce por criterios clínicos y no existe un estudio de gabinete que sea el *gold standard* para el diagnóstico de sepsis, por lo que una revisión de criterios clínicos y definiciones se ha sometido a revisión para definir este síndrome.<sup>71</sup>

Sepsis se define, actualmente, como una disfunción orgánica que atenta contra la vida del paciente secundario a una respuesta desregulada del huésped ante una infección. Esta definición se centra en la respuesta no fisiológica del cuerpo humano a la infección, la letalidad de una infección sin control, y la necesidad del reconocimiento temprano del cuadro clínico. El shock séptico es un subconjunto de la sepsis que incluye trastornos circulatorios y celulares/metabólicos asociados con un mayor riesgo de mortalidad.<sup>61, 72</sup>

A pesar de las revisiones de las definiciones en 2016, estas solo aplican en adultos y aún se encuentran pendientes las revisiones de estos términos en el ámbito de pediatría. Por lo

anterior, la “*Surviving Sepsis Campaign*” define sepsis como el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) en presencia o sospecha de infección. Surge también el término de sepsis severa, el cual fue establecido en 2005 por el “*International Pediatric Sepsis Consensus Conference*”, el cual se define como la presencia de sepsis asociada a Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, disfunción cardiovascular o el fallo de otros dos sistemas orgánicos. Se define shock séptico como una infección severa que provoca una disfunción cardiovascular y disfunción orgánica relacionada a sepsis.<sup>73, 74</sup>

### 3.1.2. Epidemiología

No existen muchos estudios alrededor del mundo sobre la incidencia de sepsis y los que existen pueden estar sujetos a errores por las diferentes definiciones utilizadas en los últimos años. Globalmente en los años de 2007–2017 la incidencia de sepsis es de 437 por cada 100,000 personas por año, aunque estos datos no incluyen los países de ingreso medio y bajo por ausencia de datos, por lo se estima que existe un subregistro importante.<sup>75</sup> El “*Global Burden of Disease Study*” reportó que en el año 2017 existieron 48.9 millones de casos nuevos de sepsis en todo el mundo y se notificaron 11 millones de muertes, lo que representó el 19.7 % de todas las muertes alrededor del mundo.<sup>8</sup>

En Estados Unidos, un estudio de 2004–2009 demostró que la incidencia anual varía de 300–1031 casos por cada 100,000 personas con una tasa de crecimiento anual del 13 % y la tasa de mortalidad por sepsis es de 52 muertes por cada 100,000 personas, pero con una disminución anual de casos de 5 %. La causa principal de sepsis son infecciones respiratorias con 29 % a 42 % de los casos, seguido de bacteremia primaria e infecciones genitourinarias. El aumento en incidencia probablemente es secundario a una población con mayor número de comorbilidades, aumento de resistencia antibacteriana y sobrediagnóstico. Por otro lado, la disminución en mortalidad se puede deber a avances en medicina y difusión de tratamiento protocolizado.<sup>76</sup> Además hay que considerar el impacto económico que esta enfermedad representa para el sistema de salud; en Estados Unidos el tratamiento representa 17 millones de dólares al año y 10,000 dólares por paciente. Es evidente el gran problema de salud que esta enfermedad representa, sobre todo en países de ingreso medio o bajo donde los datos sobre la enfermedad son deficientes.<sup>8</sup>

Un estudio realizado en 26 países alrededor del globo demostró una prevalencia de sepsis severa en niños en cuidados intensivos fue de 6 % a 8 % en América del Norte, Europa, Australia y Nueva Zelanda, con una mortalidad de 21 % a 32 %; en Asia y América del Sur con prevalencia de 15 % y una mortalidad del 40 % y 11 % respectivamente; y en Sur África con prevalencia del 25 % y una mortalidad de 40 %. La incidencia de sepsis severa ha aumentado desde mediados

de la década de 1990 y ahora representa el 4.4 % de los ingresos hospitalarios y el 7 % de los niños en unidades de cuidado intensivo en Estados Unidos. En China, la incidencia de sepsis es de 1.8 casos por 1000 habitantes o más de 360,000 casos anualmente.<sup>74</sup>

En Guatemala se encuentra “La Memoria de Estadísticas Vitales y Vigilancia Epidemiológica 2018” del Centro Nacional de Epidemiología donde se demostró una tasa de incidencia de 0.38 casos de sepsis puerperal por cada 10 000 mujeres embarazadas y una incidencia de 33.23 casos de sepsis neonatal por cada 10 000 recién nacidos. En relación a la mortalidad, la sepsis representa el 19.13 % de las muertes en niños menores de un año y el 14.52 % de muertes maternas. No obstante, no se encontraron datos relacionados a sepsis en pacientes adultos no embarazadas.<sup>7</sup> Las infecciones respiratorias están fuertemente asociadas al origen de la sepsis y, en Guatemala, las infecciones respiratorias ocupan la primera causa de mortalidad general y morbilidad general, lo que hace sospechar del posible subregistro de sepsis en las estadísticas nacionales.

### 3.1.3. Etiología y factores de riesgo

#### 3.1.3.1. Etiología

La sepsis puede ser causada por infecciones bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias. Las bacterias y los virus son los patógenos más frecuentemente identificados. Los patógenos más comunes que provocan el choque septicémico son bacterias gramnegativas, grampositivas y microorganismos bacterianos combinados. La candidiasis invasiva, los síndromes de choque tóxico y una serie de patógenos poco habituales se deben considerar en pacientes determinados.<sup>8, 72</sup>

Los patógenos virales pueden imitar la sepsis bacteriana. Los agentes etiológicos incluyen virus respiratorios (influenza, parainfluenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio y metapneumovirus humano) y el virus del dengue. Estos virus pueden causar sepsis de manera aislada, pero siempre se debe de sospechar de alguna co-infección bacteriana. Las infecciones por hongos suelen manifestarse en pacientes inmunocomprometidos, con catéteres intravasculares, neutropenia prolongada y tras el uso reciente de antibióticos de amplio espectro.<sup>8</sup>

74

Los agentes etiológicos varían de institución a institución, sin embargo las bacterias frecuentemente aisladas son:

- *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus coagulasa negativo*

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus* del grupo B (especialmente en neonatos)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Escherichia coli*
- *Especies de Enterococcus*
- *Especies de Klebsiella*

(Galvez Rafael N. Hospital Roosevelt, comunicación personal, 9 de agosto de 2020. Menciona que los agentes etiológicos más frecuentes en el Hospital Roosevelt de Guatemala son *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* resistente a betalactamasa de espectro extendido, *S. aureus* resistente a meticilina, *Acinetobacter baumannii* multidrogo resistente y *Pseudomonas aeruginosa*.)

### 3.1.3.2. Factores de Riesgo

Se ha resaltado la importancia de la identificación de los factores de riesgo para desarrollar sepsis. Entre los factores de riesgo en adultos encontramos:<sup>8</sup>

- Ingreso a unidad de cuidados intensivos: Aproximadamente el 50 % de los pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) adquieren una infección nosocomial.
- Bacteremia: Se ha demostrado que 95 % de los pacientes con hemocultivo positivo desarrollan consecuencias sistémicas por la infección.
- Edad mayor a 65 años: La incidencia de sepsis aumenta desproporcionadamente en adultos mayores, también tienden a morir más rápido durante el tiempo hospitalizados.
- Inmunosupresión: Enfermedades que depriman el sistema inmune del huésped y medicamentos que ejerzan la misma acción son comunes entre personas con sepsis y shock séptico.
- Diabetes y Obesidad: La diabetes y la obesidad pueden alterar el sistema inmune, dando como resultado un riesgo elevado de desarrollar sepsis. Tanto la obesidad como la diabetes tipo 2 están asociadas con un mayor riesgo de infecciones recurrentes, nosocomiales y secundarias que conducen a sepsis. Los individuos obesos tienen un mayor riesgo de neumonía adquirida en la comunidad, enfermedad biliar, infecciones cutáneas y neumonía por aspiración durante las hospitalizaciones. En la UCI, los

pacientes obesos pueden tener mayor riesgo de complicaciones infecciosas que conducen a sepsis, neumonía asociada al ventilador, infecciones relacionadas con el catéter venoso central y aumento de la mortalidad en comparación con el peso normal en pacientes.

- **Cáncer:** Las neoplasias son de las comorbilidades más frecuentes en pacientes con sepsis, cualquier tipo de cáncer incrementa diez veces el riesgo de sepsis.
- **Neumonía adquirida en la comunidad:** Aproximadamente el 48 % de los pacientes ingresados por esta patología desarrollan sepsis.
- **Hospitalizaciones previas:** Se ha asociado un riesgo tres veces mayor a desarrollar sepsis durante los 90 días posteriores al egreso hospitalario.
- **Factores genéticos:** Recientemente, se han identificado defectos genéticos que perjudica el reconocimiento de patógenos por el sistema inmune innato, aumentando la susceptibilidad a diferentes tipos de micro organismos.

En pacientes en edad pediátrica se han asociado los siguientes factores a un mayor riesgo de desarrollar shock séptico:<sup>74</sup>

- Edad menor a 1 mes de vida
- Herida grave (trauma grave, quemaduras o heridas penetrantes)
- Enfermedad crónica debilitante (Parálisis cerebral infantil, cardiopatía congénita, síndrome de intestino corto)
- Estado de inmunosupresión
- Incisiones quirúrgicas extensas
- Dispositivos invasivos
- Anomalías en el tracto urinario que provocan infecciones recurrentes

#### 3.1.4. Diagnóstico y cuadro clínico

El diagnóstico de sepsis requiere una gama de hallazgos clínicos, microbiológicos y de laboratorio, suele realizarse de forma empírica o de forma retrospectiva según se obtengan los resultados microbiológicos y de laboratorio. Los pacientes adultos con sospecha o sepsis documentada generalmente presentan hipotensión, taquicardia, fiebre y leucocitosis, y según avance el cuadro clínico inician con signos de shock y disfunción orgánica. Usualmente los signos no son específicos para describir sepsis en general, sin embargo se deben buscar signos y

síntomas específicos del sitio de infección (tos y disnea sugieren neumonía, exudado de una herida sugiere absceso). Se manifiesta con cambios en la temperatura, mayor a 38.3 °C o menor a 36 °C, frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto y taquipnea. En estados avanzados de sepsis, se manifiestan signos de agravamiento y de muy baja perfusión a los diferentes órganos, como piel marmórea, cianosis, llenado capilar lento, alteración del estado mental, oliguria o anuria e íleo.<sup>8, 71</sup>

La disfunción orgánica, incluida en la definición de sepsis, se mide mediante la “*Sequential Organ Failure Assessment Score*” (SOFA). Esta escala incluye siete parámetros para evaluar el sistema respiratorio, la coagulación, función hepática, sistema cardiovascular, función renal y el sistema nervioso central. Los parámetros a evaluar se miden con puntuaciones del cero al cuatro, siendo el mínimo cero puntos y el máximo veintiocho puntos. Se asume que las personas sanas sin ninguna disfunción orgánica cuentan con una puntuación SOFA de cero puntos, y la disfunción orgánica está presente con una puntuación de dos o más puntos (Tabla 3.1).<sup>71</sup>

**Tabla 3.1: Escala de Evaluación de Fallo Orgánico Secuencial**

		Puntuación				
Sistema	0	1	2	3	4	
<b>Respiración</b>						
<b>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>, mm Hg (kPa)</b>	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) con soporte respiratorio	<100 (13.3) con soporte respiratorio	
<b>Coagulación</b>						
<b>Plaquetas, ×10<sup>3</sup>/μL</b>	≥150	<150	<100	<50	<20	
<b>Hígado</b>						
<b>Bilirrubina total, mg/dL (μmol/L)</b>	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (204)	
<b>Cardiovascular</b>	PAM ≥70 mm Hg	PAM <70 mm Hg	Dopamina <5μg/kg/min o dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina 5.1–15μg/kg/min o epinefrina ≤0.1μg/kg/min o norepinefrina ≤0.1μg/kg/min	Dopamina >15μg/kg/min o epinefrina >0.1μg/kg/min o norepinefrina >0.1μg/kg/min	
<b>Sistema Nervioso Central</b>						
<b>Escala de Coma de Glasgow</b>	15	13–14	10–12	6–9	<6	
<b>Renal</b>						
<b>Creatinina, mg/dL (μmol/L)</b>	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440)	>5.0 (440)	
<b>Excreta urinaria, mL/d</b>				<500	<200	

FIO<sub>2</sub>, fracción inspirada de oxígeno; PAM, presión arterial media; PaO<sub>2</sub>, presión parcial de oxígeno  
 Fuente: Adaptado de Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. (2016)

Los hallazgos de laboratorio, al igual que los clínicos, son inespecíficos para el diagnóstico de sepsis y se relacionan al tejido hipoperfundido o al órgano que este fallando. Estos hallazgos pueden incluir lo siguiente:<sup>72</sup>

- Leucocitosis (leucocitos mayores a 12 000 células/μL) o leucopenia (leucocitos menores a 4 000 células/μL)
- Recuento normal de leucocitos con más del 10 % de formas inmaduras
- Proteína C-reactiva (PCR) mayor a dos desviaciones estándar sobre el valor normal
- Hiperglicemia en ausencia de diabetes (mayor a 140 mg/dL)
- Hipoxemia (índice de Kirby menor a 300)

- Oliguria aguda (excreta urinaria menor a 0.5 mL/kg/hora en las últimas 2 horas)
- Aumento de creatinina mayor a 0.5 mg/dL
- Alteraciones de la coagulación
- Trombocitopenia (plaquetas menor a 100 000 células/ $\mu$ L)
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total mayor a 4 mg/dL)
- Insuficiencia adrenal (manifestada por alteración electrolíticas)
- Hiperlactatemia (mayor a 2 mmol/L es manifestación de hipoperfusión, mayor a 4 mmol/L es hallazgo de shock)
- Elevación de Procalcitonina (PCT) arriba de dos desviaciones estándar del valor normal

La identificación de un microorganismo en un medio de cultivo respalda el diagnóstico de sepsis, sin embargo en el 50 % de los pacientes con sepsis no se logra un cultivo positivo. La toma del cultivo debe ser inmediata y previo a la administración de antibióticos, sin embargo la toma de la muestra no debe retrasar el inicio de la antibióticoterapia. Se debe obtener cultivos de rutina adecuados de todos los sitios que se consideren fuentes posibles de infección, usualmente estos pueden incluir sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, heridas, secreciones respiratorias y otros líquidos corporales, pero habitualmente no incluye muestras que requieran procedimientos invasivos como broncoscopias o cirugías abiertas.<sup>8, 72</sup>

Los niños que manifiestan un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (Tabla 3.2) en presencia de hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de infección presentan sepsis. El Colegio Americano de Medicina de Cuidados Críticos recomienda la hipotermia o hipertermia, estado mental alterado y relleno capilar anormal (mayor a 2 segundos) para identificar a los niños con shock séptico. Otras manifestaciones de disfunción orgánica y anormalidades en estudios de laboratorio también son indicativos de sepsis, estos pueden ser:<sup>74</sup>

#### Signos clínicos

- Apariencia tóxica o de enfermo
- Signos de deshidratación
- Rigor
- Alteración del estado de conciencia

- Flacidez en neonatos
- Convulsiones
- Meningismo
- Depresión o falla ventilatoria
- Murmullo vesicular patológico
- Distensión abdominal
- Eritema macular
- Celulitis o abscesos cutáneos
- Edema periférico
- Petequias o púrpura
- Adenopatías

#### Hallazgos de laboratorio

- Hipoglicemia
- Ácidos láctico (lactato mayor a 4 mmol/L predictor de mortalidad)
- Leucocitosis o leucopenia (con neutrofilia o neutropenia)
- Trombocitopenia
- Alteraciones electrolíticas
- Elevación de nitrógeno de urea en sangre
- Elevación de creatinina (mayor a dos desviaciones estándar define fallo renal)
- Hiperbilirrubinemia
- Elevación de transaminasas
- Aumento de tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina e índice internacional normalizado
- Presencia de bacterias, nitritos o piuria

**Tabla 3.2: Criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica**

Grupo de edad	Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)		Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	Recuento de leucocitos (leucocitos x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Presión sistólica (mmHg)
	Taquicardia	Bradicardia			
Recién nacido (0 días a 1 semana)	>180	<100	>50	>34	<59
Neonato (1 semana a 1 mes)	>180	<100	>40	>19.5 o <5	<79
Infante (1 mes a 1 año)	>180	<90	>34	>17.5 o <5	<75
Prescolar (1 año a 5 años)	>140	No aplica	>22	>15.5 o <6	<74
Escolar (5 años a 12 años)	>130	No aplica	>18	>13.5 o <4.5	<83
Adolescente (12 años a 18 años)	>110	No aplica	>14	>11 o <4.5	<90

Fuente: Weiss SL, Torrey SB, Kaplan SL. (2015)

A diferencia de la población adulta, la sepsis en niños requiere que esté presente el SIRS con una infección probable o confirmada. La toma de cultivos se debe de realizar previo al inicio de terapia con antibióticos, sin que se retrase la administración de estos. Las infecciones más frecuentemente asociadas a sepsis son la neumonía, bacteriemia, infecciones en la piel y tracto urinario. La sepsis es inicialmente un diagnóstico clínico que progresa a sepsis severa, shock séptico o falla multiorgánica.<sup>73, 74</sup>

### 3.1.5. Fisiopatología

El primer paso para solucionar un problema es comprender su naturaleza. El conocimiento sobre la fisiopatología ha evolucionado a lo largo de los últimos años y se espera que estos avances ayuden a mejorar nuestro entendimiento de esta enfermedad y su manejo. Todo comienza con una reacción desregulada del sistema inmunitario.

Primero el sistema inmunitario innato reconoce los PAMP o patrones moleculares asociadas a daño (DAMP) mediante los TLR que desencadena una liberación de citosinas IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-  $\gamma$ , IL-17 cuyos niveles, sobre todo de IL-6, IL-10 e IL-17 se asocian con peor pronóstico. Asimismo, los neutrófilos tienen un papel importante en el control de la infección, pero una apoptosis tardía y respuesta prolongada se asocia con disfunción endotelial y mitocondrial que contribuye al daño de órgano blanco. Disfunción de monocitos y macrófagos mediante los receptores de adenosina y receptor 1 de muerte celular programada están implicados en el aumento de la respuesta inflamatoria y desarrollo de sepsis.<sup>77</sup>

El sistema inmunitario adaptativo tiene una acción tanto citotóxica como reguladora que se ven alteradas en la sepsis. Los linfocitos “*natural killer*” (NK) están aumentadas y son células citotóxicas que potencian la respuesta inmunitaria mediante la liberación de IFN- $\gamma$  y otras citosinas inflamatorias. Linfocitos T $\delta\gamma$  son células presentes en órganos con epitelio mucoso que regulan la actividad de macrófago. Sin embargo, en sepsis sus niveles están disminuidos. Los linfocitos CD8 citotóxicos, en este caso, son escasos y su función es reducida lo que afecta la respuesta ante la infección y aumenta la susceptibilidad a otras infecciones. Por último, las células plasmáticas aparte de su diferenciación en anticuerpos también pueden actuar como presentadoras de antígenos. En un paciente séptico estas células están aumentadas favoreciendo la respuesta inflamatoria.<sup>77</sup>

Otras células y sistemas ajenos al sistema inmune también influyen en la respuesta inmunitaria. Una de ellas es el reflejo inflamatorio donde nervios aferentes estimulados por mediadores inflamatorios envían una señal del nervio vago que resulta en la liberación de acetilcolina mediante el bazo. La acetilcolina actúa sobre los macrófagos suprimiendo la liberación de citosinas proinflamatorias. Otro es el endotelio que posee TLR los cuales alteran la permeabilidad endotelial y la activación de la vía de coagulación lo que contribuye al desarrollo de coagulopatías y disfunción orgánica.<sup>77</sup>

### **3.2. Hipovitaminosis D en la incidencia de sepsis**

La vitamina D y el sistema inmune se han relacionado debido al hallazgo de RVD en células inmunes y a la habilidad de estas células para metabolizar vitamina D.<sup>22, 23</sup> El RVD es un receptor nuclear polimórfico que modula la expresión de genes involucrados en la función inmune y la producción de citoquinas. Al unirse el calcitriol al RVD induce la producción de péptidos antimicrobianos en monocitos, neutrófilos y células epiteliales. Por ejemplo, catelicidina,  $\beta$ -defensina y la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos. El calcitriol también suprime las citoquinas pro inflamatorias y regula las citoquinas anti inflamatorias, como la IL-10, esto para evitar una respuesta inmune exagerada.<sup>78</sup>

La vitamina D aumenta la capacidad de los macrófagos para madurar, producir antígenos de superficie, enzimas lisosomales y secretar peróxido de hidrogeno. En los linfocitos T CD4 inhibe la secreción de citocinas TH1 como IFN-  $\gamma$  e IL-2 y aumenta la secreción de citocinas TH2 como IL-4, IL-5 e IL-10. Induce la producción de IL-10 por parte de las células T reguladoras y en los linfocitos B la vitamina D inhibe la proliferación y promueve la apoptosis de estos.<sup>22, 23</sup>

Los mecanismos en los que la vitamina D se asocia con la sepsis están relacionados con la modulación del sistema inmune por parte de la misma. Así que aparte de la defensa inmunológica alterada que presentan los pacientes con sepsis y deficiencia de vitamina D, los

mecanismos anti inflamatorios que regula la vitamina D se encuentran disminuidos, esto puede provocar una respuesta inflamatoria más intensa y una tormenta de citoquinas temprana que se asocie a un SIRS con una mayor letalidad. La deficiencia de vitamina D también es un factor de riesgo para las infecciones nosocomiales y aumentar las complicaciones que pueda presentar un paciente críticamente enfermo debido a la sepsis.<sup>79, 80</sup> (Galvez Rafael N. Hospital Roosevelt, comunicación personal, 9 de agosto de 2020. Menciona la función de la vitamina D es estimular la diferenciación del sistema monocitario-macrofágico, el funcionamiento de las células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos y promover la inducción de péptidos antimicrobianos. Por lo tanto, su deficiencia propicia el estado pro inflamatorio de la enfermedad).

Durante la última década se ha investigado con mucho interés la asociación entre el nivel sérico de 25(OH)D y pacientes críticamente enfermos, especialmente pacientes con diagnóstico de sepsis. Olejarova et al realizaron un estudio en el cuál asociaban los valores séricos de 25(OH)D con marcadores inflamatorios, la condición clínica de los pacientes expresada por el puntaje de SOFA y *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) y la mortalidad al día 7 y 28 de estar en una unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de sepsis, choque séptico o SIRS. El nivel medio de 25(OH)D sérica en los pacientes críticamente enfermos que participaron en el estudio era de  $12.831 \pm 6.642$  ng/ml. Se encontraron niveles significativamente bajos de 25(OH)D en el grupo de pacientes con sepsis en comparación con los pacientes con SIRS de origen no infeccioso, el nivel medio de los pacientes con sepsis de 25(OH)D era de  $11.084 \pm 4.965$  ng/ml, esto apoya el rol de la vitamina D tanto en la respuesta inmune innata como en la adaptativa ante infecciones y la asociación del déficit de vitamina D y el riesgo de sepsis. En cuanto a los otros marcadores inflamatorios, los pacientes con diagnóstico de sepsis presentaron niveles significativamente más altos de PCR, PCT y presepsina que los pacientes con SIRS de origen no infeccioso.<sup>76</sup> Otro estudio realizado por Chike et al en pacientes pediátricos con sospecha de sepsis demostró que los pacientes con un nivel sérico de 25(OH)D < 20 ng/ml presentaron en un 46 % cultivos positivos vs el 6 % que presentaba nivel sérico > 20 ng/ml, la PCR estaba también más elevada en los pacientes con nivel sérico de 25(OH)D < 20 ng/ml.<sup>81</sup>

Se realizó un estudio en Tailandia por Rungsun et al en donde se correlacionó el nivel de 25(OH)D sérico y los pronósticos clínicos en pacientes críticamente enfermos. La cohorte consistió de 116 pacientes en estado crítico, de los cuales el 48.3 % tenía diagnóstico de sepsis. El 64.66 % de los pacientes críticamente enfermos se encontraba con valores séricos de 25(OH)D deficientes, la media en todos los sujetos de estudio fue de 15.1 ng/ml, sin embargo, la media de

los pacientes ingresados por sepsis fue significativamente menor comparado con el grupo que se encontraba suficiente (11.6 ng/ml vs 31.9 ng/ml). Se observó que los pacientes con deficiencia de vitamina D presentaban un rango más amplio de infecciones nosocomiales adquiridas en la UCI y de neumonías asociadas a ventilación mecánica.<sup>80</sup>

En un meta-análisis realizado por Dayre et al se determinó la frecuencia de deficiencia de vitamina D en pacientes pediátricos críticamente enfermos y su asociación con su evolución clínica. Se revisaron 17 estudios de 8 países y 5 continentes, se obtuvieron datos de 2555 pacientes menores de 18 años, los cuales el 54 % tenían un nivel sérico de 25(OH)D < 20 ng/ml. Los artículos analizados identificaron que los niños con deficiencia de vitamina D poseen estadísticamente un aumento en la probabilidad de padecer infecciones bacterianas, así como infecciones nosocomiales.<sup>82</sup>

Varios estudios han asociado la deficiencia de vitamina D con un riesgo aumentado de infecciones del tracto respiratorio en niños. Esta asociación empezó a darse cuando se observó la alta incidencia de enfermedades respiratorias en pacientes pediátricos con raquitismo. Por más de 20 años se han realizado estudios donde se ha encontrado una conexión entre un nivel bajo de calcitriol y una severidad y/o susceptibilidad a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Se ha establecido también una conexión entre las infecciones del tracto respiratorio bajo, como bronquiolitis y neumonía, y concentraciones séricas bajas de 25(OH)D. Se ha identificado una peor evolución clínica tanto en los pacientes con cuadros moderados a severos de bronquiolitis y neumonía que presentan niveles plasmáticos significativamente bajos de 25(OH)D, en comparación con lactantes y niños que cursan con cuadros leves y no presentan niveles plasmáticos bajos de 25(OH)D.<sup>83, 84</sup>

En su estudio Chike et al buscaban determinar el nivel sérico de 25(OH)D en pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos con sospecha de sepsis y la relación entre el nivel sérico de 25(OH)D y la evolución clínica de los pacientes. El estudio se realizó en 120 pacientes menores de 12 años ingresados al área de cuidados intensivos pediátricos. Las causas más comunes del ingreso fueron sepsis, infecciones del tracto respiratorio y meningitis. El nivel de vitamina D se encontraba significativamente más bajo en los pacientes ingresados en el área de cuidados intensivos (18.83 ng/ml  $\pm$  11.62 ng/ml) que en el grupo control pediátrico (26.44 ng/ml  $\pm$  10.42 ng/ml), y el 59 % de los pacientes ingresados en el área de cuidados intensivos presentaba un nivel sérico de 25(OH)D < 20 ng/ml. Se dividieron dos grupos, uno con pacientes con un nivel sérico < 20 ng/ml y otro con nivel sérico > 20 ng/ml. Se realizaron comparaciones entre ambos grupos, entre ellas, el primer grupo presentaba más cultivos positivos, una PCR más elevada, un incremento en el puntaje del índice de mortalidad pediátrica

(PIM), mayor probabilidad de intubación endotraqueal con un tiempo de ventilación mecánica más prolongado, también presentaban creatinina sérica más elevada y más uso de inotrópicos y fluidos de reanimación. Los agentes causales más comúnmente aislados en los cultivos fueron especies de *Staphylococcus*, *Meningococcus* grupo B, *E. coli* y *Streptococcus*. En el estudio se demostró que los pacientes pediátricos con un nivel sérico < 20 ng/ml de 25(OH)D presentaban una severidad mayor en la enfermedad el día de la admisión a las áreas de cuidados intensivos, también se logró demostrar la asociación entre la deficiencia de vitamina D y una incidencia más alta de insuficiencia ventilatoria.<sup>81</sup>

### **3.3. Hipovitaminosis D en el pronóstico**

La deficiencia de la vitamina D, ha cobrado gran importancia con el descubrimiento de su rol en el sistema inmune. Múltiples estudios han surgido con el objetivo de determinar su influencia en el estado de salud. Como se mencionó anteriormente es claro que existe una relación entre la deficiencia de la vitamina D y la incidencia de enfermedades, sobretodo infecciosas y el desarrollo de sepsis. Esto a su vez nos lleva a preguntarnos si su deficiencia podría tener alguna relación con el pronóstico de estos pacientes.

En un estudio observacional se estudió un total de 168 pacientes con diagnóstico de sepsis de los cuales el 62 % padecía de deficiencia de vitamina D y se evaluó su asociación con falla renal, hepática y mortalidad. Pero los resultados solo demostraron una relación de esta deficiencia con un mayor riesgo de mortalidad y que era aún mayor en caso de deficiencia severa.<sup>85</sup> De manera similar, un estudio observacional prospectivo evaluó la deficiencia de vitamina D en pacientes con diagnóstico de sepsis y su asociación con la evolución de la enfermedad, un total de 110 pacientes demostró que el 75 % contaba con deficiencia de vitamina D. Este grupo de pacientes tenía peores desenlaces como mayor necesidad de intubación, mayor duración en ventilación mecánica, estancia hospitalaria prolongada y mayor riesgo de muerte a los 30 días, en comparación con los pacientes con vitamina D normal, sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas. No obstante, para el grupo con deficiencia severa de Vitamina D se encontró una diferencia significativa en relación a necesidad de intubación y riesgo de mortalidad a los 30 días.<sup>86</sup> Un meta análisis incluyó un total de ocho estudios con 1,736 pacientes, demostró tras una corrección de los datos basados en escalas de estratificación de riesgo que la deficiencia severa de vitamina D podría estar relacionada con el aumento del riesgo de mortalidad en pacientes con diagnóstico de sepsis.<sup>87</sup>

Aunque estos resultados establecen que podría existir una relación entre la deficiencia de vitamina D y una mayor mortalidad, también existen otros artículos con resultados contradictorios o sin datos estadísticamente significativos. Puede ser por múltiples razones, pero cabe resaltar

que muchos estudios no toman en cuenta la deficiencia severa, que como se puede ver en los estudios expuestos anteriormente los pacientes con deficiencia severa presentaban una relación más clara. Por lo mismo se deben realizar estudios a gran escala con niveles de deficiencia bien establecidos y adecuado método de medición de vitamina D para confirmar estos resultados.

Dado los resultados anteriores, los estudios en pacientes pediátricos se han iniciado recientemente por lo que los datos aún son escasos. Un estudio evaluó un total de 150 pacientes, de los cuales 120 tenían alta sospecha de sepsis ingresados a UCI y el resto eran pacientes que serían sometidos a cirugía que fue utilizado como grupo control. Este estudio demostró que aquellos pacientes con niveles bajos tenían mayores tasas de intubación, mayor duración de ventilación mecánica, mediadores inflamatorios más elevados y mayor riesgo de mortalidad en relación al grupo control.<sup>81</sup> Asimismo un meta-análisis evaluó la relación de deficiencia de vitamina D, sepsis y su mortalidad y encontró que el riesgo de mortalidad es 2.2 veces mayor en pacientes deficientes de vitamina D.<sup>88</sup> Por lo tanto es evidente que sin importar la edad esta relación se mantiene vigente aunque nuevamente es necesario la realización de más estudios para confirmarla.

### **3.4. Vitamina d y sepsis en la práctica clínica**

En las UCI, la prevalencia en la deficiencia de vitamina D suele oscilar entre el 40 y el 70 %. Hay muchas razones por las cual se puede ser o llegar a ser deficiente en la UCI. Diversas patologías asociadas como disfunción hepática, paratiroidea y renal generan un aumento en el riesgo de desarrollar esta deficiencia. Además, las intervenciones terapéuticas como la reanimación con fluidos, la diálisis, las cirugías, la oxigenación de la membrana extracorpórea, el bypass cardiopulmonar y el intercambio de plasma pueden reducir significativamente los niveles de vitamina D.<sup>89</sup>

Como se ha tratado ampliamente en este trabajo, diversos estudios observacionales han demostrado sistemáticamente una asociación entre los bajos niveles de vitamina D y los desenlaces clínicos negativos tanto en adultos como en niños críticamente enfermos. Esta deficiencia puede convertirse en un factor importante y modificable que contribuye a un mal pronóstico durante y después de una enfermedad crítica asociado a una mayor duración de la estancia en el hospital y en la UCI, a ventilación mecánica prolongada y a un aumento en la mortalidad.<sup>89</sup>

Aunque la suplementación de vitamina D es barata, sencilla y tiene un excelente perfil de seguridad, en la actualidad no se realizan rutinariamente pruebas y tratamientos para la deficiencia de vitamina D. (Galvez Rafael N. Hospital Roosevelt, comunicación personal, 9 de agosto de 2020. Recomienda suplementación con vitamina D a pacientes con sepsis en

Guatemala, ya que la alta tasa de desnutrición se asocia a niveles deficientes de vitamina D, lo que promueve un estado proinflamatorio que aumenta la gravedad de la enfermedad). Debido a la alta incidencia de desnutrición la intoxicación por vitamina D suele ser muy rara y puede ser causada por un alta ingesta diaria mayor a >60 000 UI. Esta no se ha descrito en el entorno de la UCI, pero también puede producirse tras la ingestión prolongada de dosis excesivas (>20 000 UI/día y niveles de 25 (OH) D >200 ng/mL) y, en raras ocasiones, en personas con mutaciones en el CYP24A1 que provocan la falta de metabolización de la 1,25(OH) D.<sup>89</sup>

Entre los posibles efectos secundarios después de una suplementación con altas dosis de vitamina D se incluyen un mayor riesgo de fracturas, caídas e hipercalcemia leve. Estas alteraciones están principalmente relacionadas con los efectos que provoca la hipercalcemia. Sin embargo, la ingesta de 10 000 UI de vitamina D3 por día durante un máximo de 5 meses se considera segura según estudios.<sup>89</sup>

Se ha publicado un número muy limitado de ensayos de intervención, la mayoría de ellos con menos de 30 pacientes. El único estudio de fase III, el estudio *Correction of Vitamin D Deficiency in Critically Ill Patients* (VITdAL-ICU) trabajado de 2010 a 2012, con una muestra de 475 individuos, no encontró una diferencia en el criterio de valoración primario "duración de la estancia hospitalaria" entre el placebo y las altas dosis de vitamina D3. Sin embargo, hubo una reducción no significativa del riesgo absoluto en la mortalidad hospitalaria por todas las causas en la población total. A pesar de esto, el subgrupo predefinido con deficiencia grave de vitamina D (25(OH)D  $\leq$  12ng/ml) tuvo una mortalidad significativamente menor a los 28 días, 36.3 % en el grupo de placebo frente a 20.4 % en el grupo de vitamina D.<sup>90</sup>

Es necesario conocer las diversas terapéuticas utilizadas al suplementar pacientes con vitamina D en las UCI, con los cuales se ha establecido un régimen terapéutico con evidencia científica para evitar hacer daño a los pacientes. Una problemática de estos estudios es que, a pesar de su tamaño de muestra relativamente grande, siguen sin tener incluido exclusivamente sujetos con deficiencia de vitamina D.<sup>89</sup>

Recientemente, tres grupos independientes publicaron meta-análisis sobre el efecto de la vitamina D en la mortalidad de los pacientes de la UCI. Debido al pequeño número de pacientes adicionales, además del ensayo VITdAL-ICU, y la heterogeneidad entre los estudios, estos meta-análisis han añadido poca información adicional y tal vez incluso han causado confusión. Las conclusiones a las que llegaron los tres grupos de autores variaron según la selección de los estudios; sin embargo, el hecho de que en la actualidad se hayan incluido menos de 800 pacientes adultos en los estudios publicados hace que los meta-análisis sean problemáticos en esta etapa. Además, ninguno de estos ensayos incluyó específicamente a pacientes en estado

crítico con deficiencia grave de vitamina D, que es el único subgrupo en el que se ha demostrado hasta la fecha un efecto beneficioso significativo de la administración de suplementos de vitamina D sobre la mortalidad. Irónicamente, al igual que en otros contextos, la deficiencia de vitamina D no fue un criterio de inclusión en algunos estudios.<sup>89</sup>

Como se mencionó anteriormente, el estudio más significativo publicado en la actualidad, VITdAL-ICU, fue un ensayo aleatorio doble ciego, controlado por placebo, de un solo centro, realizado entre mayo de 2010 y septiembre de 2012 en 5 UCI. La población incluida fue de 492 pacientes blancos adultos críticamente enfermos con deficiencia de vitamina D ( $\leq 20$  ng/mL) asignados a recibir o bien vitamina D3 (n = 249) o bien un placebo (n = 243). La vitamina D3 o el placebo se administraron por vía oral o por sonda nasogástrica una vez a una dosis de 540 000 UI, seguida de dosis mensuales de mantenimiento de 90 000 UI durante 5 meses.

Entre las conclusiones que tuvo el estudio se encontró que la administración de altas dosis de vitamina D3 entre los pacientes en estado crítico con deficiencia de vitamina D, en comparación con el placebo no redujo la duración de la estancia hospitalaria, la mortalidad en el hospital o la mortalidad a los 6 meses. Se observó una menor mortalidad hospitalaria en el subgrupo de deficiencia grave de vitamina D, con una muestra de 200 individuos, la duración de la estancia hospitalaria no fue significativamente diferente entre los 2 grupos de estudio: 20.1 días (IQR, 12.9–39.1) para la vitamina D3 vs. 19 días (IQR, 11.6–33.8) para el placebo. La mortalidad hospitalaria fue significativamente menor, con 28 muertes entre 98 pacientes (28.6 % [IC del 95 %, 19.9 % a 38.6 %]) para la vitamina D3 en comparación con 47 muertes entre 102 pacientes (46.1 % [IC del 95 %, 36.2 % a 56.2 %]) para el placebo.<sup>91</sup>

Este hallazgo debe considerarse como generador de hipótesis y requiere más estudios. Aunque el ensayo no tuvo el poder suficiente para analizar el punto final de la mortalidad. Tales hallazgos, junto con los meta-análisis de ensayos anteriores en enfermedades críticas, sugieren un beneficio del tratamiento con vitamina D.<sup>92</sup>

Debido a los hallazgos publicados del estudio anterior, actualmente, Amrein K, et al. se encuentran trabajando en el estudio VITDALIZE, en Austria, el cual es un ensayo pragmático, multicéntrico, doble ciego controlado por placebo de fase III en pacientes adultos en estado crítico que se llevará a cabo en centros académicos y no académicos.

Los sujetos serán asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir cualquiera de los dos tratamientos. La dosis de vitamina D3 se administrará de manera oral/enteral a una dosis total 900 000 UI, con una dosis de carga de 540 000 UI (disuelta en 37.5 ml de triglicéridos de

cadena media) seguida de 4000 UI diarias (10 gotas) durante todo el período de estudio activo (90 días). La fecha estimada de terminación reportada a la actualidad es, febrero 2023.<sup>90</sup>

Es importante señalar que las pruebas y los suplementos de vitamina D son fáciles de conseguir, seguros y baratos, y que podrían aplicarse rápidamente en la práctica clínica si los ensayos en curso muestran beneficios.<sup>89</sup> Por lo tanto, una alta dosis de vitamina D3 en una población de pacientes gravemente enfermos con deficiencia de vitamina D es una intervención prometedora y barata que requiere estudios multicéntricos confirmatorios para aumentar las bases científicas basadas en evidencia y de esa forma extender el uso de la vitamina D de manera estandarizada.<sup>90</sup>

## CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

La vitamina D es un secoesteroide liposoluble que se obtiene por medio de la exposición a luz UV y la alimentación.<sup>34</sup> La 25(OH)D, es la principal forma circulante en el cuerpo y mejor indicador de los niveles de esta vitamina. La 25(OH)D es transportada al riñón donde es hidroxilada por la 1-alfa-hidroxilasa a su forma activa 1,25(2OH) D. El metabolito activo se une al RVD, el cual ha sido identificado en diferentes tipos celulares, con esto se ha establecido que la vitamina D posee un papel clave en diversos sistemas corporales.<sup>14, 16</sup> La función más estudiada de la vitamina D es la homeostasis del calcio, en la cual participa manteniendo el nivel sérico de calcio en su rango determinado para su función de mineralizar el esqueleto y prevenir la hipocalcemia.<sup>27,28</sup> También tiene participación en el sistema musculoesquelético, en la proliferación y diferenciación celular y en el sistema inmune. La presencia de RVD en células del sistema inmune y la habilidad de estas para metabolizar la vitamina D, evidencian una relación entre la vitamina D y el sistema inmune. Posee un rol importante en la inmunidad innata y adaptativa. Se ha observado que valores deficientes de la vitamina, disminuye la capacidad de los macrófagos para madurar, producir antígenos de superficie, enzimas lisosomales y secretar peróxido de hidrógeno.<sup>23,24,25</sup>

La deficiencia e insuficiencia de vitamina D es un problema mundial, incluso como se ha mencionado anteriormente, afectando regiones en las que se cuenta con exposición a la luz solar todo el año.<sup>50,51</sup> Los mecanismos que causan hipovitaminosis D pueden clasificarse en extrínsecos e intrínsecos. Extrínsecos como una ingesta inadecuada, escasa exposición a la luz solar e hiperpigmentación cutánea. Intrínsecos como edad avanzada, debido a la disminución de la síntesis cutánea de vitamina D, síndromes de malabsorción, consumo de fármacos que incrementan el catabolismo de la vitamina D, obesidad y enfermedades crónicas como nefropatías o hepatopatías, entre otras causas.<sup>42</sup> La hipovitaminosis D no es una enfermedad que se manifieste clínicamente como tal, sin embargo, en casos severos se puede manifestar con síntomas inespecíficos como letargia, malestar general o dificultad para ponerse de pie o caminar. Un estado prolongado de deficiencia o insuficiencia de vitamina D puede llegar a predisponer múltiples patologías como enfermedades crónicas, musculoesqueléticas, autoinmunes, malignas e infecciosas.<sup>49</sup>

Existe una controversia en relación a los biomarcadores a utilizar, así como el nivel de vitamina D sérico para definir hipovitaminosis. La principal razón de la controversia es la falta de uso de ensayos clínicos estandarizados en los estudios relacionados con la vitamina D. Sin embargo, el biomarcador que mejor refleja el estado de la vitamina D en el cuerpo es la 25(OH)D. Esto es debido a que representa la cantidad total de los dos metabolitos principales de la vitamina D, 25(OH)D<sub>3</sub> y 25(OH)D<sub>2</sub>. El método aceptado para su medición, ya que tiene una mayor

precisión, es la cromatografía líquida de espectrometría de masas en tándem. Otro método son los inmunoensayos que detectan la cantidad de 25(OH)D a través de anticuerpos, sin embargo, se ha identificado que en este método la eficacia puede variar.<sup>63,64</sup> Lamentablemente, en muchos estudios existe una variabilidad en los resultados ya que no siempre se mide la 25(OH)D con la cromatografía líquida de espectrometría de masas en tándem. Guatemala no es la excepción en cuanto a la realización de mediciones de 25(OH)D séricas con otros métodos, por lo se debe tomar en cuenta que esto podría dar una variabilidad en los datos al momento de realizar una investigación.

Los rangos de referencia para 25(OH)D se han basado en estudios poblacionales, los cuales en su mayoría clasifican deficiencia severa <12 ng/ml, deficiencia <20 ng/ml, insuficiencia de 20 a 29.9 ng/ml y suficiencia  $\geq$  30 ng/ml. Tras la revisión de distintas literaturas, se identificó que a pesar de que la población no siempre tenga una concentración de 25(OH)D  $\geq$  30 ng/ml, esta no necesariamente se encuentra en una posición de riesgo para desarrollar enfermedades crónicas o ser un grupo vulnerable a patologías.<sup>35,65</sup> Los individuos que presentan un nivel de 25(OH)D <20 ng/ml requieren suplementación, ya que los pacientes a partir de un nivel por debajo de este podrían presentar manifestaciones clínicas de hipovitaminosis D y patologías asociadas a esta. También es pertinente suplementar a los grupos de riesgo como ancianos, obesos, pacientes con síndrome metabólico, pacientes con enfermedades crónicas como nefropatías o hepatopatías. La suplementación puede ser con cualquier forma de vitamina D, ergocalciferol o colecalciferol.<sup>50,68</sup>

Como se mencionó anteriormente, la deficiencia crónica de vitamina D puede predisponer al desarrollo de enfermedades agudas y a una evolución clínica desfavorable. Se encontró una asociación relevante entre la deficiencia de vitamina D y el desarrollo de padecimientos que requieren cuidados críticos. El principal padecimiento relacionado fue la sepsis, que es una disfunción orgánica que atenta contra la vida del paciente, secundaria a una respuesta desregulada del huésped ante una infección.<sup>71,72</sup> Los mecanismos en los que la vitamina D se asocia con la sepsis están relacionados con la modulación del sistema inmune por parte de la misma. Los pacientes con deficiencia de vitamina D presentarán una defensa inmunológica alterada, tendrán incluso los mecanismos antiinflamatorios con los que se asocia la vitamina D disminuidos, lo que provocará una respuesta inflamatoria más intensa y una tormenta de citoquinas temprana que se asociará a un SIRS con una mayor mortalidad.<sup>79,80</sup>

Se ha observado que los pacientes con deficiencia de vitamina D presentaban un rango más amplio de infecciones nosocomiales, niveles significativamente más altos de PCR, PCT y prepsina y una evolución clínica desfavorable.<sup>79,81</sup> Este grupo de pacientes tenía peores

desenlaces como mayor necesidad de intubación, mayor duración en ventilación mecánica, estancia hospitalaria prolongada y mayor riesgo de muerte a los 30 días, en comparación con los pacientes con niveles suficientes de vitamina D.<sup>86</sup> Los estudios realizados en la población pediátrica también demuestran el impacto de la hipovitaminosis D en la evolución de los cuadros de sepsis. Los pacientes con diagnóstico de sepsis presentaron una mayor incidencia de hipovitaminosis D y una mayor tasa de complicaciones.<sup>81</sup> Por lo mismo se deben realizar estudios a gran escala con niveles de deficiencia bien establecidos y adecuado método de medición de vitamina D para confirmar estos resultados

Como se ha entablado ampliamente en esta revisión, diversos estudios observacionales han demostrado una asociación importante entre hipovitaminosis D y los desenlaces clínicos negativos en pacientes críticamente enfermos, especialmente los pacientes con diagnóstico de sepsis. Estos datos nos llevan a analizar la importancia que podría tener la suplementación con vitamina D en la práctica clínica, como terapia coadyuvante en los pacientes que se encuentren internados en las UCI. Aunque la suplementación de vitamina D no es tan costosa y pareciera tener un buen perfil de seguridad, hasta la fecha no se han llevado a cabo muchos estudios en donde se utilice la suplementación con vitamina D como tratamiento coadyuvante.

El único estudio de fase III es el *Correction of Vitamin D Deficiency in Critically Ill Patients* (VITdAL-ICU) donde pudo observarse una reducción del riesgo absoluto en la mortalidad hospitalaria por todas las causas en la población que recibió altas dosis de vitamina D3. El subgrupo con deficiencia grave de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D} \leq 12\text{ng/ml}$ ) tuvo una mortalidad significativamente menor a los 28 días.<sup>89</sup> Este hallazgo debe considerarse como generador de hipótesis y una base para realizar más estudios y determinar si el uso de la vitamina D como terapia de suplementación en pacientes en UCI puede ser beneficiosa.

Con la información obtenida en esta revisión de artículos, se demostró la importancia del rol que cumple la vitamina D en el cuerpo. Esto porque es una prohormona que tiene receptores en múltiples células en las cuales cumple funciones para su funcionamiento correcto. Es de mucha importancia el hallazgo que se ha realizado en los últimos años en la asociación de la hipovitaminosis D con múltiples padecimientos, especialmente en aquellos que predisponen al paciente a tener una estancia en una UCI, como la sepsis. Las pruebas y suplementos de vitamina D son fáciles de conseguir, seguros y baratos, estos podrían aplicarse en la práctica clínica si los ensayos en curso mostrarán algún beneficio. Se espera que esta revisión pueda ser una motivación para iniciar más estudios poblacionales sobre el estado de vitamina D en la población guatemalteca, en pacientes en estado crítico y el uso de la misma como tratamiento coadyuvante en las UCI.



## CONCLUSIONES

La vitamina D es conocida principalmente en el metabolismo del calcio, sin embargo, cumple funciones de regulación del sistema inmune, sistema muscular y proliferación y diferenciación celular. En el sistema inmune suprime las propiedades proinflamatorias de células presentadoras de antígenos, Th1 y Th17, y aumenta la acción antiinflamatoria de Th2 y células Treg. En el sistema muscular está involucrado en la producción de ATP para la contracción y tono muscular. En múltiples tejidos se ha evidenciado la regulación que ejerce sobre la diferenciación de células proliferativas y la inducción de apoptosis. Esto demuestra que la deficiencia de vitamina D aumentaría la incidencia de enfermedades infecciosas, autoinmunes, atrofia y debilidad muscular y facilitarían la evolución del cáncer.

En Guatemala existe muy poca información epidemiológica sobre datos que puedan dar un panorama general de prevalencia en deficiencia de vitamina D, teniendo como referencia a nivel mundial un porcentaje de deficiencia del 30 % y hasta un 60 % de insuficiencia. En Guatemala a pesar de las condiciones climatológicas que promueven la exposición a la luz solar, las altas tasas de desnutrición podrían influir en la incidencia de esta deficiencia. De igual forma se ha confirmado que los niveles de vitamina D son independientes de la exposición solar en pacientes con enfermedad aguda siendo de vital importancia una suficiencia previa para no presentar complicaciones del padecimiento actual. Para prevenir lo anterior, la estrategia clave es la fortificación con vitamina D de un alimento que sea culturalmente apropiado y consumido por la mayoría de la población en riesgo.

En sepsis, la respuesta inmunológica provoca una respuesta inflamatoria desregulada, sin embargo debido a que los mecanismos anti inflamatorios que regula la vitamina D se encuentran disminuidos cuando existe deficiencia, se genera una tormenta de citoquinas temprana que se asocia a un SIRS con una mayor letalidad. Por lo tanto existe una relación que se presenta inversamente entre sus niveles y desenlaces clínicos desfavorables, mayor necesidad y duración de ventilación mecánica, y mortalidad. Esta relación se presenta sobretodo en pacientes con deficiencia severa de vitamina D por lo que el tratamiento coadyuvante en estos pacientes reduce tanto la incidencia como mortalidad de la sepsis.



## **RECOMENDACIONES**

A la Dirección de Investigación de la Universidad de San Carlos de Guatemala, se recomienda realizar una investigación de los niveles séricos de vitamina D en la población guatemalteca, a través de un procesamiento con cromatografía estandarizado, para identificar grupos de riesgo y así valorar el costo-beneficio de la implementación de un programa de suplementación de vitamina D. Ya que en Guatemala no se cuenta con muchos estudios en los que se haya realizado una medición de niveles de vitamina D con el objetivo de encontrar el estado de suficiencia o deficiencia de este micronutriente en la población en general.

A los jefes de área crítica de los hospitales nacionales de Guatemala, se recomienda que al ingreso hospitalario de un paciente crítico se realice medición de los niveles séricos de vitamina D, con el objetivo de identificar a pacientes insuficientes o deficientes para iniciar suplementación. Ya que esta medida podría reducir los días de estancia hospitalaria y la aparición de complicaciones de la enfermedad infecciosa. Se ha identificado que los niveles séricos de 25(OH)D sí tienen relación con la evolución satisfactoria o insatisfactoria del paciente crítico.

Al Ministerio de Salud de Guatemala, se recomienda fortalecer la vigilancia de sepsis, establecer el impacto negativo que tiene a nivel económico y de vida para la población, para poder fortalecer el sistema de salud y reducir la tasa de morbilidad y mortalidad. Ya que los datos estadísticos son necesarios para una correcta toma de decisiones e identificar el impacto que podrían tener las distintas patologías. En la actualidad las estadísticas nacionales respecto a sepsis son limitadas, y también cuestionables, ya que a nivel mundial se sospecha que existe un subregistro y principalmente en países en vías de desarrollo. Guatemala presenta una alta tasa de enfermedades respiratorias, las cuales son la principal causa de sepsis a nivel mundial, por lo que se podría inferir que la incidencia de sepsis es mayor a la registrada.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arana A. Correlación del estado nutricional con niveles séricos de vitamina D estudio realizado en los municipios de San José Pinula y Mixco del departamento de Guatemala. [en línea] Guatemala: Universidad Rafael Landívar; 2019. Disponible en: [http://bibliod.url.edu.gt/F/HNY9SN961T1JMLIS3FCGIDDQ6JY9UMCUJNYRAGFECX62PELPTQ48575?func=service&doc\\_library=URL01&doc\\_number=000231790&line\\_number=0001&func\\_code=WEB-SHORT&service\\_type=MEDIA](http://bibliod.url.edu.gt/F/HNY9SN961T1JMLIS3FCGIDDQ6JY9UMCUJNYRAGFECX62PELPTQ48575?func=service&doc_library=URL01&doc_number=000231790&line_number=0001&func_code=WEB-SHORT&service_type=MEDIA)
2. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Secretaría de Seguridad Alimentaria y Nutricional. Situación epidemiológica de la desnutrición aguda (DA) [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2020 [citado 8 Ago 2020]. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/2020/salassituacionales/desnutricionaguda/DASEM232020.pdf>
3. Lavarreda J. Agenda de desarrollo: Salud y nutrición [en línea]. Guatemala: CIEN; 2019 [citado 7 Ago 2020]. Disponible en: <https://cien.org.gt/wp-content/uploads/2019/05/Salud-y-Nutricion-documento-final.pdf>
4. Amrein K, Papinutti A, Mathew E, Vila G, Parekh D. Vitamin D and critical illness: What endocrinology can learn from intensive care and vice versa. *Endocr Connect* [en línea]. 2018; [citado 7 Ago 2020]; 7 (12): 304–15 . Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240147/>
5. Santis Barreda MA. Prevalencia del déficit de vitamina D en pacientes mayores de 55 años [tesis Maestría en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Postgrado; 2018 [citado 2 Mayo 2020]. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05\\_10753.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10753.pdf)
6. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* [en línea]. 2017 [citado 10

Feb 2020]; 18 (2): 153–65. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28516265>

7. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Memoria de labores 2018 MSPAS [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2018. Disponible en: [http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones\\_2018/CONSOLIDADO MEMORIA DE LABORES 2018.pdf](http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones_2018/CONSOLIDADO_MEMORIA_DE_LABORES_2018.pdf)
8. Neviere R, Parsons PE, Finlay G. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. [en línea]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. [citado...] Disponible en: <https://www.uptodate.com>
9. Gálvez Rafael NJ. Suplementación con vitamina d y su eficacia en la reducción del número de crisis asmáticas. [tesis Maestría en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; Escuela de Postgrado; 2018 [citado 2 Nov 2019]. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05\\_10730.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10730.pdf)
10. Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action: addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol* [en línea]. 2020 Feb [citado 10 Abr 2020]; 16: 234-252. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0312-5>
11. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. medications. [en línea]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. [citado 10 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
12. Menchú M, Torún B, Elías LG. Recomendaciones dietéticas diarias del INCAP. 2 ed. Guatemala: INCAP; 2012.
13. Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green A C, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol* [en línea]. 2019

Nov [citado 10 Feb 2020]; 181 (5): 916–931. doi:  
<https://doi.org/10.1111/bjd.17992>

14. Gallego González D, Mejía Mesa S, Martínez Sánchez LM, Rendón Die M. Vista de hipovitaminosis D: una visión desde la clínica y la biología molecular. *Rev los Estud Med la Univ Ind Santander* [en línea]. 2016 [citado 4 Ene 2020]. 30 (1): 45–56. Disponible en:  
<https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/6307/6531>
15. Bringhurst F R, Demay M B, Krane S M, Kronenberg H M. Disorders of bone and mineral metabolism. En: Kasper D L, Fauci A S, Hauser S L, Longo D L, Loscalzo J, editores. *Harrison's principles of internal medicine*. 19 ed. Pennsylvania: McGraw-Hill Education; 2015. p. 2454–66.
16. Pike JW, Christakos S. Biology and mechanisms of action of the vitamin d hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46 (4): 815–43.
17. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and novel actions. *Ann Nutr Metab* [en línea]. 2018 [citado 5 Ene 2020]; 72 (2): 87–95. Disponible en:  
<https://www.karger.com/Article/FullText/486536#:~:text=Key%20Messages%3A%20In%20addition%20to,diseases%2C%20and%20even%20antiaging%20effects>
18. Hii CS, Ferrante A. The non-genomic actions of vitamin D. *Nutrients* [en línea]. 2016 [citado 14 Mar 2020]; 8 (3): 1–14. Disponible en:  
<https://www.mdpi.com/2072-6643/8/3/135>
19. Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *Eur J Appl Physiol* [en línea]. 2019 [citado 7 Jul 2020]; 119 (4): 825–39. doi:  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00421-019-04104-x>

20. Ryan ZC, Craig TA, Folmes CD, Wang X, Lanza IR, Schaible NS, et al.  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 regulates mitochondrial oxygen consumption and dynamics in human skeletal muscle cells. *J Biol Chem* [en línea]. 2016 [citado 16 Mar 2020]; 291 (3): 1514–28. Disponible en: <https://www.jbc.org/content/291/3/1514.long>
21. Ke CY, Yang FL, Wu WT, Chung CH, Lee RP, Yang WT, et al. Vitamin D3 reduces tissue damage and oxidative stress caused by exhaustive exercise. *Int J Med Sci* [en línea]. 2016 [citado 21 Abr 2020]; 13 (2): 147–53. Disponible en: <https://www.medsci.org/v13p0147.htm>
22. Camperi A, Pin F, Costamagna D, Penna F, Menduina ML, Aversa Z, et al. Vitamin D and VDR in cancer cachexia and muscle regeneration. *Oncotarget* [en línea]. 2017 [citado 15 Mar 2020]; 8 (13): 21778–93. Disponible en: <https://www.oncotarget.com/article/15583/text/>
23. Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of vitamin D beyond the skeletal function: A review of the molecular and clinical studies. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2018 [citado 23 Mar 2020]; 19 (6): 1–28. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/6/1618>
24. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and autoimmunediseases: Is vitamin D receptor (VDR) polymorphism the culprit? *Isr Med Assoc J* [en línea]. 2017 [citado 8 Abr 2020]; 19 (7): 438–43. Disponible en: <https://www.ima.org.il/Medicine/IMAJ/viewarticle.aspx?year=2017&month=07&page=438>
25. Carroll K C, Hobden JA, Miller S, Morse SA, Mietzner TA, Detrick B, et al. *Microbiología médica*. 27 ed. México: McGraw-Hill Education; 2016.
26. Fleet J C. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* [en línea]. 2017 [citado 4 Ene 2020]; 453: 36–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28400273/>

27. De Luca H F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* [en línea]. 2004 [citado 4 Mayo 2020]; 80 (6 Suppl): 1689–96. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/80/6/1689S/4690513>
28. Hall JE. *Tratado de fisiología médica*. 13 ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
29. Shan NL, Wahler J, Lee HJ, Bak MJ, Gupta SD, Maehr H, et al. Vitamin D compounds inhibit cancer stem-like cells and induce differentiation in triple negative breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* [en línea]. 2017 [citado 6 Mayo 2020]; 173: 122–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076016303405?via%3Dihub>
30. Litwack G. *Vitamins and hormones: Vitamin D hormone* [en línea]. California: Elsevier; 2016. [citado 14 Mayo 2020]. Disponible en: <https://books.google.com.gt/books?id=-OSECgAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>
31. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* [en línea]. 2019 [citado 4 Feb 2020]; 40 (4): 1109-1151. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30321335/>
32. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, Al-Khulaifi M, Wang E, Chouchane AI. Vitamin D and the pathophysiology of inflammatory skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol* [en línea]. 2018 [citado 7 de Abr 2020]; 31 (2): 74–86. doi: 10.1159/000485132
33. Navarro F, Arias S, Gilaberte Y. Vitamina D y la piel: Una revisión para dermatólogos. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [en línea]. 2019 [citado 12 Mayo 2020]; 110 (4): 262-72. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S0001731018305313>

34. Vieth R, Holick MF. The IOM-Endocrine society controversy on recommended vitamin d targets: in support of the endocrine society position. En: Feldman D, editor. Vitamin D. 4 ed. Boston: Elsevier; 2018: p.1091-1107.
35. Akimbekov N, Ortoski R, Razzaque M. Effects of sunlight exposure and vitamin D supplementation on HIV patients. J Steroid Biochem [en línea]. 2020 [citado 12 Mayo 2020]; 200: 1-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105664>
36. Gardner D, Shoback D. Greenspan's basic & clinical endocrinology. 10 ed. California: McGraw-Hill; 2018.
37. Cediél G, Pacheco J, Durán C. Deficiencia de vitamina D en la práctica clínica pediátrica. Arch Argent Pediatr [en línea]. 2018 [citado 9 Feb 2020]; 116(1):75-81. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n1a24.pdf>
38. Rusinska A, Płudowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka M K, Bossowski A, Chlebna-Sokół D, et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland: Recommendations of the Polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies-2018 update. Front Endocrinol [en línea]. 2018 [citado 13 Mayo 2020]; 9:246: 1-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990871/pdf/fendo-09-00246.pdf>
39. Naqvi A, Solomons NW, Campos R, Soto-Méndez MJ, Caplan E, Armas L, et al. Vitamin D status among indigenous Mayan (Kekchi) and Afro-Caribe (Garifuna) adolescents from Guatemala: A comparative description between two ethnic groups residing on the Rio Dulce at the Caribbean coast in Izabal Province, Guatemala. Public Health Nutr [en línea]. 2017 [citado 4 Feb 2020]; 20 (10): 1729–37. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980016000598>

40. Guatemala. Consejo Nacional de Áreas Protegidas. El estado de la biodiversidad para la alimentación y la agricultura en Guatemala. [en línea]. Guatemala: CONAP; 2019 [citado 6 Mayo 2020]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/ca6141es/ca6141es.pdf>
41. Varsavsky M, Rozas P, Becerra A, Luque I, Quesada JM, Ávila V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes y Nutr* [en línea]. 2017 [citado 13 Mayo 2020]; 64 (1): 7–14. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2016.11.002>
42. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guías alimentarias para Guatemala: recomendaciones para una alimentación saludable. [en línea]. 2015 [citado 13 Mayo 2020]; 1:1–54. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-as870s.pdf>
43. Zhang L, Quan M, Cao ZB. Effect of vitamin D supplementation on upper and lower limb muscle strength and muscle power in athletes: A meta-analysis. *Plos one* [en línea]. 2019 [citado 15 Mayo 2020]; 14 (4): 1–16. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0215826>
44. Bae YJ, Kratzsch J. Vitamin D and calcium in the human breast milk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [en línea]. 2018 [citado 13 Mayo 2020]; 32 (1): 39–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.01.007>
45. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, et al. Vitamin D in European children: statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr* [en línea]. 2017 [citado 13 Mayo 2020]; 176 (6): 829–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.01.007>
46. Pfoth K M, Shubrook JH. Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. *J Am Osteopath Assoc* [en línea]. 2017 [citado 13 Mayo 2020]; 117 (5). doi: 10.7556/jaoa.2017.055

47. Meza Torres C, Marrurgo-Cano J. El papel de la vitamina D en la respuesta inmune y en las enfermedades alérgicas. *Revista Ciencias Biomédicas* [en línea]. 2015 [citado 13 Mayo 2020]; 6 (2): 319-332. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/311775253\\_el\\_papel\\_de\\_la\\_vitamina\\_d\\_en\\_la\\_respuesta\\_inmune\\_y\\_en\\_las\\_enfermedades\\_alergicas](https://www.researchgate.net/publication/311775253_el_papel_de_la_vitamina_d_en_la_respuesta_inmune_y_en_las_enfermedades_alergicas)
48. De-Regil L M, Palacios C, Lombardo L K, Peña-Rosas J P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [en línea]. 2016 [citado 9 Feb 2020]; p. 7–8. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008873.pub4/full>
49. Misra M. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. [en línea]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. [citado 8 Feb 2020]. Disponible en : <https://www.uptodate.com>
50. Trehan N, Afonso L, Levine D L, Levy, PD. Vitamin D deficiency, supplementation, and cardiovascular health. *Critical Pathways in Cardiology* [en línea]. 2017 [citado 8 Feb 2020]; 16 (3): 109–118. Disponible en: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28742648/?from\\_term=vitamin+d+deficiency&from\\_filter=years.2015-2020&from\\_pos=4](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28742648/?from_term=vitamin+d+deficiency&from_filter=years.2015-2020&from_pos=4)
51. Antoniak AE, Greig CA. The effect of combined resistance exercise training and Vitamin D 3 supplementation on musculoskeletal health and function in older adults: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [en línea]. 2017 [citado 8 Feb 2020]; 7 (7): 1–16. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/7/7/e014619.full.pdf>
52. Owens DJ, Sharples AP, Polydorou I, Alwan N, Donovan T, Tang J, et al. A systems-based investigation into vitamin D and skeletal muscle repair, regeneration, and hypertrophy. *Am J Physiol – EndocrinolMetab* [en línea]. 2015 [citado 8 Mayo 2020]; 309 (12): 1019–31. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpendo.00375.2015>

53. Estébanez N, Gómez-Acebo I, Palazuelos C, Llorca J, Dierssen-Sotos T. Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: A meta-analysis. *Sci Rep* [en línea]. 2018 [citado 8 Mayo 2020]; 8 (1): 1–13. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/325744349\\_Vitamin\\_D\\_exposure\\_and\\_Risk\\_of\\_Breast\\_Cancer\\_A\\_meta-analysis](https://www.researchgate.net/publication/325744349_Vitamin_D_exposure_and_Risk_of_Breast_Cancer_A_meta-analysis)
54. Podgorska E, Drzal A, Matuszak Z, Swakon J, Slominski A, Elas M, et al. Calcitriol and calcidiol can sensitize melanoma cells to low-LET proton beam irradiation. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2018 [citado 13 Mayo 2020]; 19 (8): 1 – 15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6122082/pdf/ijms-19-02236.pdf>
55. Mak A. The impact of vitamin D on the immunopathophysiology, disease activity, and extra-musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2018 [citado 13 Mayo 2020]; 19 (8): 1–14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121378/pdf/ijms-19-02355.pdf>
56. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: A meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* [en línea]. 2016 [citado 13 Mayo 2020]; 34 (5): 827–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049238/>
57. Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H, et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients* [en línea]. 2015 [citado 9 Mayo 2020]; 7 (4): 2485–2498. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4425156/pdf/nutrients-07-02485.pdf>
58. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* [en línea]. 2018 [citado 9 Mayo 2020]; 10 (3): 1 – 15. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/3/375/htm>

59. Yang J, Ou-Yang J, Huang J. Low serum vitamin D levels increase the mortality of cardiovascular disease in older adults. *Medicine* [en línea]. 2019 [citado 8 Mayo 2020]; 98 (34): 1 – 7. Disponible en: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2019/08230/Low\\_serum\\_vitamin\\_D\\_levels\\_increase\\_the\\_mortality.11.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2019/08230/Low_serum_vitamin_D_levels_increase_the_mortality.11.aspx)
60. Upala S, Sanguankeo A, Permpalung N. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* [en línea]. 2015 [citado 8 Mayo 2020]; 15(1): 84-96. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4455341/pdf/12871\\_2015\\_Article\\_63.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4455341/pdf/12871_2015_Article_63.pdf)
61. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol* [en línea]. 2018 Oct [citado 8 Mayo 2020]; 84(10): 2194–207. doi: 10.1111/bcp.13652
62. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord* [en línea]. 2020 Mar [citado 8 Mayo 2020]; 21(1): 89–116. doi: 10.1007/s11154-019-09532-w
63. Cashman KD, O’Dea R. Exploration of strategic food vehicles for vitamin D fortification in low/lower-middle income countries. *J Steroid Biochem Mol Biol* [en línea]. 2019 [citado 8 Mayo 2020]; 195(1): 105-110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105479>
64. Allen L, De Benoist B, Dary O, Hurrell R. Guías para la fortificación de alimentos con micronutrientes [en línea]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 [citado 8 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241594012/es/>

65. Tannous P, Fiscoletti M, Wood N, Gunasekera H, Zurynski Y, Biggin A, et al. Safety and effectiveness of stoss therapy in children with vitamin D deficiency. *J Paediatr Child Health* [en línea]. 2020 Ene [citado 8 Mayo 2020]; 56(1): 81–9. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.14497>
66. Juárez M I, Pineda L A, Mejía A E, Cortez S G, Morales C G, López C E. Niveles de vitamina D en adultos mayores sometidos cirugía ortopédica: Estudio descriptivo transversal realizado en los servicios del departamento de Traumatología y Ortopedia del Hospital General de Accidentes “Ceibal” del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social–IGSS. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2016. [citado 8 Mayo 2020]. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05\\_10122.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10122.pdf)
67. Talib HJ, Ponnappakkam T, Gensure R, Cohen HW, Coupey SM. Treatment of vitamin d deficiency in predominantly hispanic and black adolescents: a randomized clinical trial. *J Pediatr* [en línea]. 2016 Mar [citado 8 Mayo 2020]; 170(1): 266-272.e1. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.025>
68. Yuki K, Murakami N. Sepsis pathophysiology and anesthetic consideration. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* [en línea]. 2016 Ene [citado 8 Mayo 2020]; 15(1): 57-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4704087/pdf/nihms654414.pdf>
69. 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* [en línea]. 2016 Feb [citado 8 Mayo 2020]; 315(8): 801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
70. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit. Care Med* [en línea]. 2017 Mar [citado 8 Mayo 2020]. 45(3): p. 486–552. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255

71. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MS, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr. Crit. Care Med* [en línea]. 2020 Feb [citado 8 Mayo 2020]. 21(2): p.e52–e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198
72. Pomerantz W J, Weiss SL. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in children: definitions, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. [en línea]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. [citado 8 Feb 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.
73. Martin Arsanios D, Barragan AF, Garzón DA, Cuervo Millán F, Pinzón J, Ramos Isaza E, et al. Actualización en sepsis y choque séptico: nuevas definiciones y evaluación clínica. *Acta Colomb Cuid Intensivo* [en línea]. 2017 Jul [citado 8 Mayo 2020]; 17(3): 158–183. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0122726217300149?token=A7D64C6A3787A5B9645B2CADDB6902F17413251F10E316B3FABE1C1E09F01C370EA17AE163175AFCD7850DF3B8D1765A>
74. Kempker JA, Martin GS. The changing epidemiology and definitions of sepsis. *Clin Chest Med* [en línea]. 2016 Jun [citado 8 Mayo 2020]; 37(2): 165–79. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272523116300016>
75. McConnell K, Coopersmith M. Pathophysiology of septic shock: from bench to bedside. *Presse Med* [en línea]. 2017 Abr [citado 4 Feb 2020]; 45(4): 93-98. doi: 10.1016/j.lpm.2016.03.003
76. Kearns MD, Alvarez JA, Seidel N, Tangpricha V. The impact of vitamin D on infectious disease: a systematic review of controlled trials. *Am J Med Sci* [en línea]. 2016 [citado 4 Feb 2020]; 349 (3): 245–62. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000360
77. Gharagozloo M, Kalantari H, Rezaei A, Maracy MR, Salehi M, Bahador A, et al. Vitamin D deficiency - a potential risk factor for sepsis development, correlation

with inflammatory markers, SOFA score and higher early mortality risk in sepsis. *Bratisl Med J* [en línea]. 2015 [citado 22 Nov 2019]; 116 (5): 296–301. doi: 10.4149/BLL\_2019\_040

78. Bhurayanontachai R, Maipang K, Leelawattana R. Correlation of admission serum 25-hydroxyvitamin D levels and clinical outcomes in critically ill medical patients. *Clin Nutr Exp* [en línea]. 2018 [citado 8 Mayo 2020]; 20 (1):30–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yclnex.2018.04.004>
79. Onwuneme C, Carroll A, Doherty D, Bruell H, Segurado R, Kilbane M, et al. Inadequate vitamin D levels are associated with culture positive sepsis and poor outcomes in paediatric intensive care. *Acta Paediatr* [en línea]. 2015 [citado 22 Jul 2020]; 104 (10): e433–8. doi: <http://doi.wiley.com/10.1111/apa.13090>
80. McNally JD, Nama N, O’Hearn K, Sampson M, Amrein K, Iliriani K, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [en línea]. 2017 [citado 22 Ene 2020]; 21 (1): 1–13. doi: 10.1186/s13054-017-1875-y
81. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis* [en línea]. 2015 [citado 10 Mayo 2020]; 15 (1):1–10. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1196-1>
82. Javier Cepeda S, Daniel Zenteno A, Claudia Fuentes S, Raúl Bustos B. Vitamin D and pediatrics respiratory diseases. *Rev Chil Pediatr* [en línea]. 2019 Jan [citado 22 Jul 2020]; 90 (1): 94–101. doi: <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i1.747>
83. Shojaei M, Sabzeghabaei A, Barhagh HV, Soltani S. View of the correlation between serum level of vitamin d and outcome of sepsis patients: a cross-sectional study. *Arch Acad Emerg Medicine* [en línea]. 2019 [citado 22 Jul 2020]; 7 (1): 1–6. Disponible en: <http://journals.sbmu.ac.ir/aaem/index.php/AAEM/article/view/1/7>

84. Trongtrakul K, Feemuchang C. Prevalence and association of vitamin D deficiency and mortality in patients with severe sepsis. *Int J Gen Med* [en línea]. 2017 Nov [citado 23 Jul 2020]; 10: 415–21. doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S147561>
85. Li Y, Ding S. Serum 25-Hydroxyvitamin D and the risk of mortality in adult patients with sepsis: A meta-analysis. *BMC Infect Dis* 20 [en línea]. 2020 Mar [citado 22 Jul 2020]; 20 (1): 1–10. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4879-1>
86. Su G, Jia D. Vitamin D in acute and critically sick children with a subgroup of sepsis and mortality: a meta-analysis. *Nutr Cancer* [en línea]. 2020 [citado 23 Jul 2020]. Disponible en: [https://login.research4life.org/tacsgr1www\\_tandfonline\\_com/doi/pdf/10.1080/01635581.2020.1784964?needAccess=true](https://login.research4life.org/tacsgr1www_tandfonline_com/doi/pdf/10.1080/01635581.2020.1784964?needAccess=true)
87. Amrein K, Papinutti A, Mathew E, Vila G PD. Vitamin D and critical illness: what endocrinology can learn from intensive care and vice versa. *Endocr Connect* [en línea]. 2018 [citado 22 Jul 2020]; 7 (12): 304–15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240147/>
88. Amrein K, Parekh D, Westphal S, Preiser JC, Berghold A, Riedl R, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on 28-day mortality in adult critically ill patients with severe vitamin D deficiency: a study protocol of a multicentre, placebo-controlled double-blind phase III RCT (the VITDALIZE study). *BMJ Open* [en línea]. 2019 [citado 22 Jul 2020]; 12; 9 (11): e031083. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031083.
89. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: The VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA* [en línea]. 2014 Oct [citado 23 Jul 2020]; 312 (15): 1520–30. doi: 10.1001/jama.2014.13204
90. Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, Finck L, Banner-Goodspeed VM, Grissom CK, et al. Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitamin D-deficient patients.

N Engl J Med [en línea]. 2019 Dec [citado 22 Jul 2020]; 381 (26): 2529–40. doi:  
10.1056/NEJMoa1911124