



ORIGINAL

La hipovitaminosis D grave al ingreso en el paciente crítico se asocia a fracaso renal agudo y mal pronóstico



A. Zapatero^{a,b,c,*}, I. Dot^{a,b}, Y. Díaz^{a,b}, M.P. Gracia^{a,b,c}, P. Pérez-Terán^{a,b}, C. Climent^{a,b}, J.R. Masclans^{a,b,d} y J. Nolla^{a,b,d}

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Grupo de Investigación en Patología Crítica (GREPAC), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

^c Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^d Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

Recibido el 13 de marzo de 2017; aceptado el 12 de julio de 2017

Disponible en Internet el 26 de agosto de 2017

PALABRAS CLAVE

Vitamina D;
Medicina Intensiva;
Mortalidad;
Fracaso renal agudo

Resumen

Objetivos: Determinar la prevalencia de hipovitaminosis D al ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva (SMI), así como su asociación con el pronóstico del paciente crítico.

Diseño: Análisis observacional prospectivo llevado a cabo desde enero a noviembre de 2015. Los pacientes incluidos fueron seguidos hasta su fallecimiento o alta hospitalaria.

Ámbito: SMI polivalente de un hospital universitario.

Pacientes: Todos los individuos adultos que ingresaron en el SMI durante el periodo de estudio y que no presentaban factores conocidos que pudieran alterar los valores sanguíneos de 25(OH)D.

Intervenciones: Determinación de los niveles séricos de 25(OH)D en las primeras 24 h de ingreso en el SMI.

Principales variables de interés: Prevalencia de hipovitaminosis D al ingreso en UCI y mortalidad a los 28 días.

Resultados: Se incluyeron 135 individuos. El 74% de los pacientes presentó niveles bajos de 25(OH)D en el momento de su ingreso en el SMI. El grupo de pacientes que fallecieron presentaba niveles significativamente inferiores al grupo de pacientes que sobrevivieron (8,14 ng/mL [6,17-11,53] vs. 12 ng/mL [7,1-20,30], $p=0,04$) y el valor en sangre de 25(OH)D al ingreso se mostró como factor de riesgo independiente en el análisis multivariado (OR 2,86; IC 95% 1,05-7,86, $p=0,04$). La curva ROC fue de 0,61 (IC 95% 0,51-0,75) y el mejor punto de corte para predecir mortalidad fue de 10,9 ng/mL. Los pacientes con valores de 25(OH)D < 10,9 ng/mL también presentaron mayores tasas de fracaso renal agudo (13 vs. 29%, $p=0,02$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 96022@hospitaldelmar.cat (A. Zapatero).

Conclusión: Existe una elevada prevalencia de hipovitaminosis D en el momento de ingreso en el SMI. La hipovitaminosis D severa (25[OH]D < 10,9 ng/mL) al ingreso en el SMI se asocia a mayor incidencia de fracaso renal agudo y mayor mortalidad.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Vitamin D;
Critical Care
Medicine;
Mortality;
Acute kidney injury

Severe vitamin D deficiency upon admission in critically ill patients is related to acute kidney injury and a poor prognosis

Abstract

Objectives: To evaluate the prevalence of vitamin D deficiency in critically ill patients upon admission to an Intensive Care Unit (ICU) and its prognostic implications.

Design: A single-center, prospective observational study was carried out from January to November 2015. Patients were followed-up on until death or hospital discharge.

Setting: The department of Critical Care Medicine of a university hospital.

Patients: All adults admitted to the ICU during the study period, without known factors capable of altering serum 25(OH)D concentration.

Interventions: Determination of serum 25(OH)D levels within the first 24 h following admission to the ICU.

Main variables of interest: Prevalence and mortality at 28 days.

Results: The study included 135 patients, of which 74% presented deficient serum 25(OH)D levels upon admission to the ICU. Non-survivors showed significantly lower levels than survivors (8.14 ng/ml [6.17-11.53] vs. 12 ng/ml [7.1-20.30]; $P = .04$), and the serum 25(OH)D levels were independently associated to mortality (OR 2.86; 95% CI 1.05-7.86; $P = .04$). The area under the ROC curve was 0.61 (95% CI 0.51-0.75), and the best cut-off point for predicting mortality was 10.9 ng/ml. Patients with serum 25(OH)D < 10.9 ng/ml also showed higher acute kidney injury rates (13 vs. 29%; $P = .02$).

Conclusion: Vitamin D deficiency is highly prevalent upon admission to the ICU. Severe Vitamin D deficiency (25[OH]D < 10.9 ng/ml) upon admission to the ICU is associated to acute kidney injury and mortality.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La vitamina D es una vitamina liposoluble que se obtiene fundamentalmente en la piel por efecto de la radiación ultravioleta B. Sus formas nativas (vitamina D2 y D3) viajan en el plasma unidas a la albúmina o a las proteínas de unión a la vitamina D y precisan 2 hidroxilaciones para llegar a ser activas. La primera tiene lugar en el hígado, obteniéndose la 25(OH)D. La segunda tiene lugar en el riñón, donde, por efecto de la alfa-1-hidroxilasa, se obtiene la 1,25(OH)D, que ejerce su función uniéndose a los receptores de la vitamina D¹. Aunque la 1,25(OH)D es la forma metabólicamente activa, se considera que los niveles en sangre de 25(OH)D reflejan mejor el estatus de la vitamina D del organismo^{2,3}. Las funciones clásicas de la vitamina D han sido estudiadas durante décadas y se conocen muy bien sus efectos sobre el metabolismo mineral y óseo. Sin embargo, se han descubierto otras funciones no clásicas que guardan relación con la presencia de alfa-1-hidroxilasa y de receptores de la vitamina D en numerosos tejidos del organismo² y con la capacidad de la vitamina D para modular la expresión de determinados genes a través de la unión a dichos receptores, permitiéndole ejercer un efecto sobre la regulación de la secreción hormonal, el control de la respuesta inmune

innata y adaptativa, así como sobre la proliferación y diferenciación celular¹. De esta manera, se ha podido describir la asociación que la hipovitaminosis D tiene con el cáncer⁴ y las enfermedades cardiovasculares⁵.

Se ha demostrado a lo largo de la última década una elevada prevalencia de hipovitaminosis D en la población general, identificándose, entre otros factores, la localización geográfica y la exposición solar como determinantes en su desarrollo⁶⁻⁹. En el caso del paciente críticamente enfermo, múltiples trabajos han puesto de manifiesto una prevalencia especialmente elevada de hipovitaminosis D¹⁰⁻¹⁴. Sin embargo, la relación del déficit de vitamina D con la morbimortalidad del paciente crítico, en términos de fracaso orgánico o infecciones, es todavía motivo de debate^{12,15-17}.

Además, los diferentes ensayos clínicos aleatorizados que se han llevado a cabo recientemente y que evalúan la administración de vitamina D en el paciente crítico, pese a demostrar la normalización de las cifras de vitamina D con la suplementación¹⁸, arrojan resultados dispares en cuanto a los efectos sobre la supervivencia o la estancia¹⁹⁻²⁴, e incluso las 2 revisiones sistemáticas y metaanálisis recientemente publicados muestran resultados contradictorios que impiden recomendar la suplementación sistemática de

pacientes críticos con déficit de vitamina D en el momento actual^{25,26}.

Los objetivos de este trabajo son: a) conocer los niveles de vitamina D al ingreso en un Servicio de Medicina Intensiva (SMI) de un hospital del sur de Europa a lo largo de un año, y b) establecer la relación de estos niveles con el pronóstico del paciente críticamente enfermo y determinar si existen niveles en sangre de 25(OH)D total por debajo de los cuales se puede predecir una mayor mortalidad a los 28 días del ingreso en el SMI.

Pacientes y métodos

Estudio prospectivo observacional llevado a cabo durante 11 meses (de enero a noviembre de 2015) en el SMI del Hospital del Mar de Barcelona, unidad polivalente de un hospital terciario universitario. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica y se obtuvo el consentimiento informado por escrito para la manipulación de las muestras biológicas y el uso de datos clínicos y analíticos de todos los pacientes (o sus representantes, en los casos en los que el paciente no estaba en condiciones de otorgarlo).

Se incluyeron todos los pacientes con ≥ 18 años de raza caucásica que ingresaron en el periodo de estudio. Fueron excluidas las pacientes gestantes, los que tenían historia de ingreso en el SMI en el último año, aquellos con ingreso hospitalario previo al ingreso en el SMI ≥ 7 días, los que tenían mala absorción (incluyendo postoperados de gastrectomía o cirugía bariátrica y enfermedad inflamatoria intestinal), los diagnosticados de hiperparatiroidismo, hipertiroidismo o insuficiencia renal crónica y los afectados por enfermedades granulomatosas. También se excluyeron los que recibían tratamiento antiepiléptico, antirretroviral, con vitamina D o con fármacos que interfieren en el metabolismo óseo (bifosfonatos).

Al ingreso en la unidad se recogieron datos demográficos y clínicos que incluían edad, sexo, raza, comorbilidades, tratamiento recibido, APACHE II²⁷ y SOFA²⁸, así como la enfermedad que motivó el ingreso, clasificándose a los pacientes en 3 grupos: paciente médico, paciente quirúrgico y paciente traumático.

De las variables de laboratorio se recogieron, dentro de las primeras 24h de ingreso en el SMI, los valores séricos de 25(OH)D, glucosa, hormona paratiroidea (medida mediante técnicas de quimioluminiscencia-inmunoanálisis; Siemens, Berlín, Alemania), calcio ionizado y total, albúmina, prealbúmina, creatinina, sodio, potasio, fósforo, magnesio, proteína C reactiva, procalcitonina, lactato, así como función hepática, hemograma y coagulación. Todos los parámetros analíticos se analizaron con los métodos que se utilizan de forma habitual en el laboratorio del hospital y los valores de 25(OH)D se determinaron mediante radioinmunoanálisis (Liaison[®]; DiaSorin, Stillmater, Minnesota, EE. UU.), expresándose los resultados en ng/mL²⁹.

Para la estratificación de los pacientes en función de los niveles séricos de 25(OH)D se siguieron las guías publicadas por la Endocrine Society estadounidense en 2011, que consideran déficit de vitamina D cuando los niveles en suero totales de 25(OH)D son de 20 ng/mL o inferiores, insuficiencia de vitamina D si los niveles se encuentran entre 21

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio

Edad, años	59 (49-74)
Sexo	
Hombres	89 (65,9)
Tipo de paciente	
Médico	96 (71,1)
Quirúrgico	23 (17)
Traumático	16 (11,9)
Puntuación APACHE II	17 (10-23)
Puntuación SOFA	5 (3-8)
Mortalidad a los 28 días	25 (18,5)
Tiempo de estancia en el SMI, días	6 (3-14)
Tiempo de estancia hospitalaria, días	16 (7-27)

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SMI: Servicio de Medicina Intensiva; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

Valores expresados en mediana (percentil 25-75) y n (porcentaje).

y 29 ng/mL, y niveles normales los valores de 30 ng/mL o superiores^{2,30}.

Se definió fracaso renal agudo (FRA) según los criterios de la Acute Kidney Injury Network³¹, con los datos clínicos y analíticos en el momento de ingreso en el SMI (la analítica se obtuvo dentro de las primeras 24h de ingreso).

Se definió mortalidad como fallecimiento a los 28 días de ingreso en el SMI.

Para el análisis univariado se utilizó el test de Ji al cuadrado o el test exacto de Fisher según las condiciones de aplicación para las variables categóricas, mientras que para las variables cuantitativas se usó el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Los resultados se presentan como mediana y rango intercuartil o como porcentajes. Para establecer el mejor punto de corte de la vitamina D según la mortalidad se ha utilizado la curva ROC. Finalmente, se realizó una regresión logística binaria como modelo multivariado, introduciendo las variables con $p < 0,1$ en el análisis univariado. Paso a paso, se fueron descartando las variables que no resultaban significativas según el procedimiento jerárquico con el fin de obtener el modelo final que ofrecía mejor capacidad de discriminación de mortalidad. Se consideraron como estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Durante el periodo de estudio, ingresaron en el SMI 481 pacientes. De ellos, 314 presentaron alguno de los criterios de exclusión y 32 se excluyeron por no haberse realizado la determinación de los niveles plasmáticos de vitamina D en las primeras 24h de ingreso. En la [figura 1](#) se detallan los motivos por los que se excluyeron los pacientes.

Finalmente, fueron analizados 135 pacientes. La [tabla 1](#) muestra las características demográficas de los pacientes incluidos.

Los niveles medios de 25(OH)D al ingreso fueron de 11 (7-19,8) ng/mL y 13 (9,6%) de los pacientes presentaron niveles normales de vitamina D, mientras que 100 pacientes (74%) podían clasificarse dentro de los grupos con deficiencia o

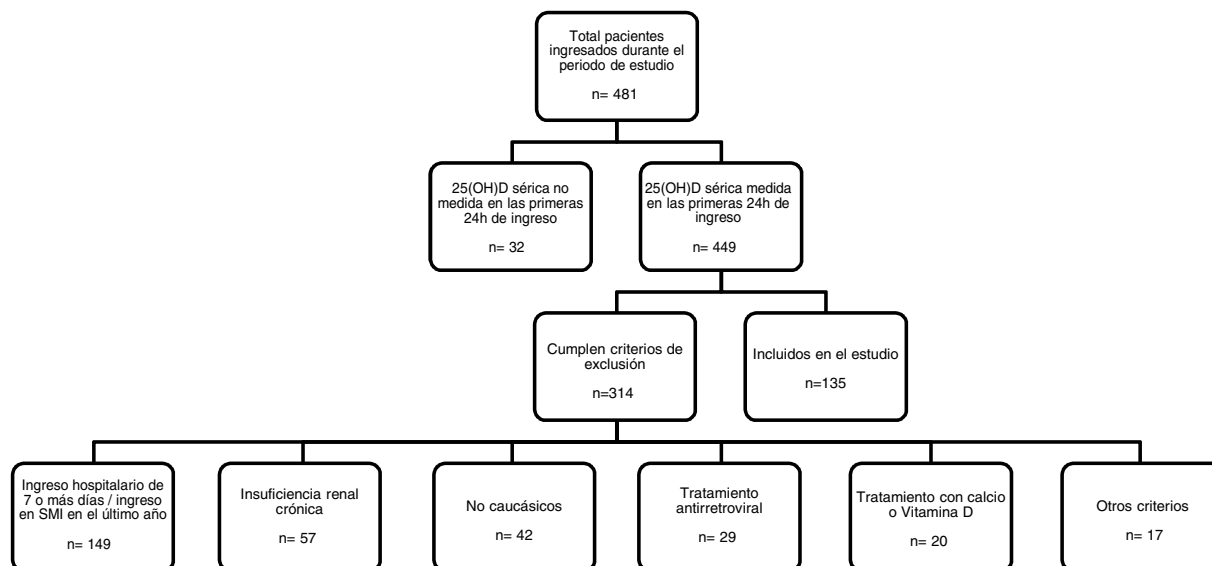


Figura 1 Flujo de pacientes ingresados durante el periodo de estudio y causas de exclusión.

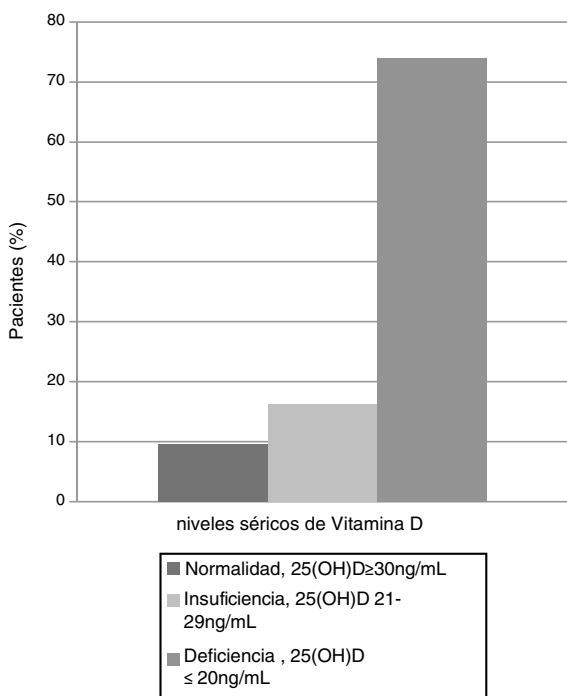


Figura 2 Clasificación de los pacientes incluidos en función de los niveles al ingreso de 25(OH)D, p=0,04.

insuficiencia (fig. 2). Ningún paciente recibió suplementos de vitamina D durante el ingreso. La tabla 2 muestra las características bioquímicas y de marcadores de los pacientes incluidos.

Al comparar el grupo de supervivientes con el de no supervivientes en un análisis univariado (tabla 3), no se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad y el sexo. Como era de esperar, sí se observó una mayor puntuación al ingreso en las escalas pronósticas APACHE II y SOFA en el grupo de fallecidos, que también presentó cifras superiores de lactato. No hubo diferencias en otras variables como la creatinina, la albúmina o los iones.

Tabla 2 Características bioquímicas y de marcadores de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Resultados	Intervalo de normalidad
25(OH)D (ng/mL)	11 (7-19,78)	30-150
PTH (pg/mL)	83 (46-161)	14-72
Creatinina (mg/dL)	0,8 (0,6-1,26)	0,5-1,2
Lactato (mmol/L)	1,7 (1-3,2)	0,5-2,2
PCR (mg/dL)	5,1 (1,1-14)	0,0-0,5
Procalcitonina (ng/mL)	0,29 (0,05-4,48)	0-0,05
Calcio iónico (mg/dL)	1,05 (1,0-1,09)	1,16-1,34
Fósforo (mg/dL)	3 (2,4-3,7)	2,5-4,8
Magnesio (mg/dL)	1,9 (1,66-2,2)	1,6-2,5
Albúmina (mg/dL)	3,1 (2,7-3,5)	3,8-5,1

PCR: proteína C reactiva; PTH: hormona paratiroidea; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D. Valores expresados como mediana (percentil 25-75). El intervalo de normalidad se expresa según los valores de referencia del laboratorio hospitalario.

Los niveles de 25(OH)D en suero fueron significativamente menores en el grupo de fallecidos comparado con el grupo de supervivientes (8,14 ng/mL [6,17-11,53] y 12 ng/mL [7,1-20,30], respectivamente, p=0,04), como se aprecia en la figura 3. Para determinar qué valor de 25(OH)D al ingreso se relacionaba con una mayor mortalidad a los 28 días se construyó una curva ROC. El área bajo la curva fue de 0,61 (IC 95% 0,51-0,75) y el punto de corte de máxima sensibilidad y especificidad fue de 10,9 ng/mL, con una sensibilidad del 72%, una especificidad del 61%, un valor predictivo negativo del 91% y un valor predictivo positivo del 21% (fig. 4).

En el análisis multivariado se introdujeron las variables con valor de p<0,1 en el análisis univariado (SOFA,

Tabla 3 Análisis univariado comparando los pacientes supervivientes y los no supervivientes

Variable	Supervivientes	Fallecidos	p
Edad, años	58 (41,5-72)	63 (53,5-75)	0,10
Sexo			
Hombres	75 (68,2)	14 (56)	0,24
Tipo de paciente			
Médico	77 (70)	19 (76)	0,93
Quirúrgico	19 (17,3)	4 (16)	0,93
Traumático	14 (12,7)	2 (8)	0,93
Puntuación APACHE II	15 (9-22)	20 (18-26,5)	0,00
Puntuación SOFA	4 (3-7,25)	7 (5,50-10,50)	0,00
25(OH)D (ng/mL)	12 (7,15-20,31)	8,14 (6,17-11,53)	0,04
Creatinina (mg/dL)	0,77 (0,57-1,15)	0,98 (0,66-1,57)	0,12
Calcio iónico (mg/dL)	1,05 (1,01-1,09)	1,04 (0,94-1,09)	0,45
Fósforo (mg/dL)	3,00 (2,4-3,6)	3,1 (2,4- 4,08)	0,65
Magnesio (mg/dL)	1,9 (1,68-2,20)	2,00 (1,63-2,30)	0,32
Albumina (g/dL)	3,15 (2,70-3,50)	3 (2,80-3,50)	0,90
PCR (mg/dL)	5,05 (0,90-13,85)	6,60 (1,9-14,55)	0,65
Procalcitonina(ng/mL)	0,19 (0,05-4,83)	0,49 (0,05-4,00)	0,80
Lactato (mmol/L)	1,6 (0,98-3,00)	2,3 (1,4-3,8)	0,01
PTH (pg/mL)	83 (46,00-162,00)	82 (43-193,50)	0,92
Tiempo de estancia en SMI, días	6 (3,00-15,00)	6 (2,00-11,50)	0,33
Tiempo de estancia hospitalaria, días	18 (10,00-31,25)	6 (2,00-11,50)	0,00

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; PCR: proteína C reactiva; PTH: hormona paratiroidea; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SMI: Servicio de Medicina Intensiva; 25(OH)D: 25-hidroxitamina D.

Valores expresados como mediana (percentil 25-75) y n (porcentaje).

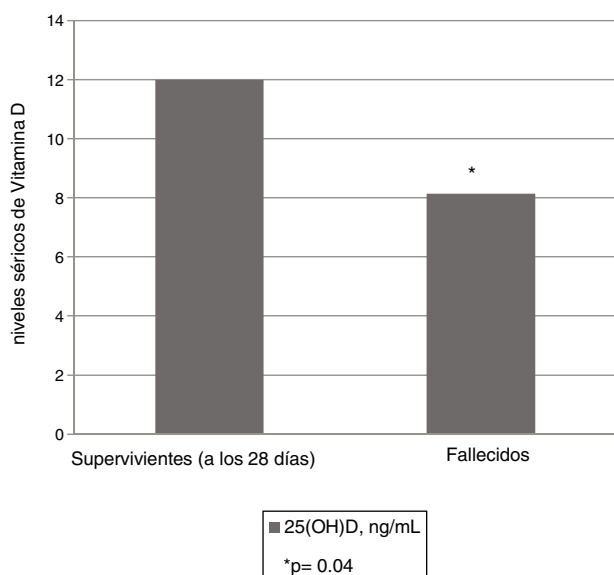


Figura 3 Niveles séricos de 25(OH)D al ingreso en el SMI en pacientes supervivientes y fallecidos (a los 28 días del ingreso en la UCI).

APACHE II, lactato y vitamina D; en el caso de la vitamina D se introdujo como variable 25[OH]D < 10,9 ng/mL, dado el valor de corte obtenido en la curva ROC. Dicho análisis mostró, como factores independientes de riesgo de mortalidad, los niveles séricos de 25(OH)D total al ingreso < 10,9 ng/mL (OR 2,86; IC 95% 1,05-7,86; p=0,04) y la puntuación al ingreso en la escala pronóstica APACHE II (OR 1,1; IC 95% 1,02-1,14).

Utilizando este valor de 10,9 ng/mL como punto de corte, se comparó a los 61 pacientes con niveles de 25(OH)D < 10,9 ng/mL con los 74 pacientes con niveles \geq 10,9 ng/mL y se analizaron las posibles diferencias en cuanto a estancia en UCI y hospitalaria, cifras de FRA y sepsis. Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la presencia de FRA al ingreso. De los pacientes con niveles de 25 (OH)D totales < 10,9 ng/mL al ingreso, el 29% presentaba FRA frente al 13% del grupo con niveles \geq 10,9 ng/mL (p = 0,02). Como ya se ha señalado, no hubo diferencias entre estos 2 grupos en cuanto a tiempo de estancia en SMI u hospitalaria, ni tampoco en el diagnóstico de sepsis al ingreso (tabla 4).

Discusión

Este es el primer estudio prospectivo efectuado en el sur de Europa que abarca todo el año y, por tanto, con distintas exposiciones solares, en el que confirmamos la elevada prevalencia de hipovitaminosis D, así como la asociación que el déficit grave (25[OH]D < 10,9 ng/mL) de vitamina D presenta con el FRA y la mortalidad en el paciente crítico en nuestro medio.

Los resultados demuestran que el 74% de los pacientes ingresados en nuestra unidad presentan niveles de 25(OH)D deficientes. Entre los factores que históricamente se han asociado con la hipovitaminosis D, tanto en la población general como en el paciente crítico, se encuentra la localización geográfica, considerándose la altitud y la exposición a luz solar factores determinantes para el desarrollo de dicho

Tabla 4 Análisis comparativo entre el grupo con vitamina D < 10,9 ng/mL y el grupo con vitamina D ≥ 10,9 ng/mL

Variable	25(OH)D total en sangre < 10,9 ng/mL (n = 58)	25(OH)D total en sangre ≥ 10,9 ng/mL (n = 77)	p
APACHE II	19 (12-27)	16 (8-20)	< 0,01
SOFA	7 (4-9)	4 (2-7)	< 0,01
Sepsis al ingreso	12 (20,7)	13 (16,9)	0,36
FRA al ingreso	17 (29)	10 (13)	0,02
Mortalidad	15 (25)	10 (13)	0,04
Estancia en el SMI, días	6 (2,5-14,5)	6 (2,75-14)	0,94
Estancia en el hospital, días	16 (7-30,75)	16 (8-27)	0,96

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; FRA: fracaso renal agudo; SMI: Servicio de Medicina Intensiva; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D.

Valores expresados como mediana (percentil 25-75) y n (porcentaje).

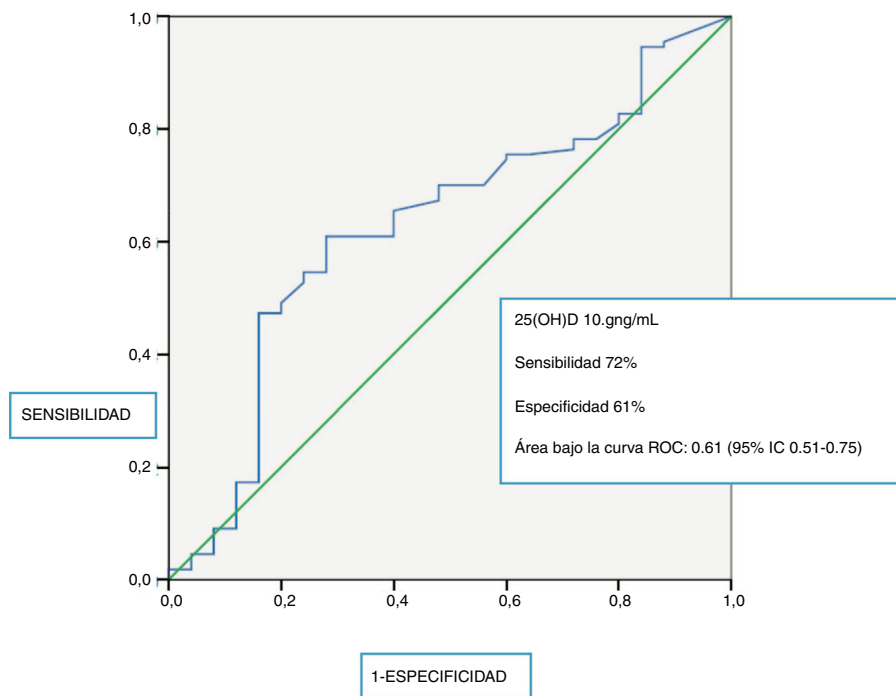


Figura 4 Curva ROC de mortalidad a los 28 días en función del valor de 25(OH)D. Punto de corte de máxima sensibilidad (72%) y especificidad (61%): 10,9 ng/mL.

déficit. Sin embargo, ya existen trabajos que muestran una alta prevalencia de hipovitaminosis D en la población general en lugares con elevada exposición solar e, incluso, en zonas con programas de suplementación⁷. En este sentido, nuestro trabajo, el único en el sur de Europa con pacientes incluidos en las 4 estaciones del año, presenta cifras de hipovitaminosis D al ingreso en UCI idénticas a las reportadas en otros de zonas geográfica y climáticamente muy distintas a la nuestra, que objetivan hipovitaminosis D al ingreso en el 60-80% de los pacientes^{12,16}.

En la última década, varios estudios han observado la posible asociación entre los niveles bajos de vitamina D y la morbimortalidad en el paciente crítico, arrojando resultados contradictorios^{11,12,16,32-34}. Pese a que los 2 metaanálisis publicados en 2014^{35,36} parecen ir a favor de una asociación entre la hipovitaminosis D y la mortalidad, estos

resultados deben analizarse con cautela, pues la mayoría de los trabajos analizados son retrospectivos y ambos metaanálisis presentan importantes limitaciones en cuanto a la heterogeneidad de los estudios incluidos, el tamaño, la definición de hipovitaminosis D y las variables pronósticas estudiadas. Estos trabajos, además, son anteriores y no recogen estudios como el FINNAKI 2016¹⁷, un estudio prospectivo con más de 600 pacientes críticos sépticos que no demostró una mayor mortalidad en los pacientes con déficit de vitamina D, atribuyendo a esta un papel de indicador de gravedad, más que de contribuyente directo en la evolución del paciente. A diferencia de este trabajo, nuestro estudio, prospectivo y no restringido al paciente séptico, sí demuestra una clara asociación entre el déficit de vitamina D y la mortalidad en el paciente crítico, incluso ajustando el riesgo para otras variables asociadas con mortalidad. No

obstante, bajo nuestro punto de vista, no solo es importante demostrar que el déficit de vitamina D se relaciona con una mayor mortalidad, sino que debemos preguntarnos a partir de qué grado de déficit se establece dicha asociación. En nuestra serie hemos podido identificar un punto de corte de 10,9 ng/mL como mejor predictor de mortalidad, resultado en la línea de algunos otros estudios en los que se sitúan los valores críticos de 25(OH)D entre los 10-12 ng/mL^{12,16}. En nuestro trabajo, nos hemos basado en la clasificación de la Endocrine Society estadounidense³⁰ para agrupar a los pacientes según sus valores de vitamina D al ingreso, dado que es la clasificación más usada en la actualidad.

Teniendo en cuenta la dificultad que siempre ha existido para encontrar una buena definición de hipovitaminosis D y los resultados obtenidos en el presente trabajo, creemos que esta clasificación, derivada de estudios y recomendaciones sobre la población general, no es aplicable al paciente crítico, lo que nos hace pensar en la necesidad de clasificaciones más ajustadas o específicas para determinados tipos de pacientes, como son los ingresados en los SMI, especialmente necesarias si pretendemos utilizarlas como guía para la toma de decisiones en la administración de suplementos de vitamina D. Esta opción terapéutica, la de la suplementación del déficit de vitamina D en el paciente crítico, está sujeta también a debate. Mientras que el estudio de Amrein et al. de 2014¹⁹ en el que se incluyeron 475 pacientes sí parece demostrar que la suplementación sistemática del paciente crítico disminuye la mortalidad hospitalaria en el grupo con déficit severo, otros estudios más pequeños únicamente consiguen normalizar las cifras séricas de vitamina D o disminuir la estancia hospitalaria, sin impacto alguno sobre la mortalidad^{22,36}. Incluso los 2 metaanálisis recientemente publicados al respecto arrojan resultados contradictorios^{25,26}. Creemos que la disparidad de resultados y la escasa evidencia existente es probablemente fruto de la heterogeneidad de los estudios en cuanto al tipo de vitamina D pauta, la vía de administración utilizada y las dosis elegidas, lo que hace muy difícil su análisis.

En nuestro trabajo hemos encontrado también una asociación entre la hipovitaminosis D severa y el FRA al ingreso en el SMI, siendo significativamente más frecuente en los pacientes con 25(OH)D < 10,9 ng/mL respecto a aquellos con cifras iguales o superiores a 10,9 ng/mL (29 vs. 13%). En un estudio retrospectivo de 2012, Braun et al.³⁷ también encontraron una asociación entre el déficit de vitamina D y el FRA en el paciente crítico, atribuyendo la relación al importante papel que la vitamina D juega en la inflamación que tiene lugar en el FRA, dados sus efectos sobre el sistema inmune. Este hecho constituye todavía un motivo de debate, y conocer si la relación del déficit de la vitamina D con la mortalidad y el FRA es causal, representando un papel significativo en la fisiopatología de la disfunción orgánica, o bien se comporta simplemente como un mero marcador de severidad está por dilucidar. Sin embargo, teniendo en cuenta las acciones pleiotrópicas de esta vitamina, parece lógico pensar que pueda estar implicada en la patogénesis de la disfunción orgánica del paciente crítico, si bien nuestro estudio observacional no permite extraer conclusiones al respecto.

Nuestra serie presenta algunas limitaciones. La primera de ellas es que se trata de un trabajo en un único centro y con un número relativamente reducido de pacientes.

Además, con el fin de obtener una muestra homogénea de pacientes y eliminar posibles confusores externos, se utilizaron criterios de exclusión muy estrictos que motivaron perder parte de la muestra y que limitan la posibilidad de reproducibilidad de los resultados obtenidos. Las otras 2 principales limitaciones son las mismas que afectan a la mayoría de los trabajos en este campo. Para conocer el estatus de vitamina D de los pacientes incluidos, hemos realizado la determinación de los niveles totales de 25(OH)D (considerada el gold standard hasta el momento), y dicha determinación se ha llevado a cabo mediante técnicas de inmunoanálisis, sin tener en cuenta que en el paciente crítico se producen cambios en la concentración de la albúmina y las proteínas de unión a la vitamina D debidos al proceso inflamatorio, la reanimación intensiva con fluidos y las pérdidas renales de albúmina y proteínas de unión a la vitamina D, pudiendo generarse un sesgo en la técnica y siendo recomendable en esta población el uso de espectrofotometría de masas^{38,39} para realizar las mediciones. Otro punto controvertido es que realmente sean los niveles totales de 25(OH)D los que mejor representen el estatus de la vitamina D del organismo y parece lógico pensar que las fracciones libre y unida a la albúmina, las realmente biodisponibles, sean un mejor marcador que los niveles totales en sangre⁴⁰.

En conclusión, nuestra serie confirma la elevada prevalencia de hipovitaminosis D al ingreso en el SMI y demuestra la relación del déficit grave de vitamina D con la mortalidad y el FRA en el paciente crítico. Además, hemos identificado también el punto de corte en los valores séricos de 25(OH)D total que mejor predice la mortalidad en esta población de pacientes (< 10,9 ng/mL), demostrando que las definiciones de hipovitaminosis D reflejadas en las guías de mayor uso en la actualidad no son adecuadas para los pacientes críticamente enfermos.

Creemos que es necesario realizar estudios aleatorizados, bien diseñados y con un número importante de pacientes que evalúen la utilidad de la suplementación con vitamina D de los pacientes ingresados en el SMI, aunque la elevada prevalencia de la misma y su asociación con el FRA nos hacen pensar que los pacientes críticos con FRA podrían ser los mejores candidatos a dicha suplementación.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido de forma sustancial en la concepción y el desarrollo del trabajo o interpretación de los datos, así como en la elaboración, la revisión o la aprobación definitiva de este manuscrito.

Los Dres. Nolla, Zapatero y Dot han participado en la concepción del trabajo y el diseño del estudio.

Los Dres. Nolla, Zapatero, Dot y Masclans han participado en la redacción del grueso del trabajo original, aunque las Dras. Gracia, Diaz y Pérez-Terán han participado en algunos puntos de la redacción.

Todos los autores han participado en la cumplimentación de la base de datos y la identificación de los pacientes, aunque la Dra. Climent ha tenido un papel muy relevante en este aspecto.

Los Dres. Nolla, Zapatero, Dot y Masclans han participado en la revisión indicada por los revisores y en la redacción del grueso del trabajo y en el documento de respuesta de los

revisores. Las Dras. Gracia, Diaz y Pérez-Terán han participado también en la redacción de la respuesta a los revisores.

Todos los autores han participado en la aprobación definitiva del trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con el contenido de este trabajo.

Bibliografía

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;357:266–81.
- Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:720–55.
- Zajic P, Amrein K. Vitamin D deficiency in the ICU: A systematic review. *Minerva Endocrinol*. 2014;39:275–87.
- Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:451–9.
- Gonzalez-Parra E, Rojas-Rivera J, Tuñón J, Praga M, Ortiz A, Egido J. Vitamin D receptor activation and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27 Suppl 4:iv17–21.
- Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1519–27.
- Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: An ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int*. 2009;20:133–40.
- Genzen JR, Gosselin JT, Wilson TC, Racila E, Krasowski MD. Analysis of vitamin D status at two academic medical centers and a national reference laboratory: Result patterns vary by age, gender, season, and patient location. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:52.
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Val-tueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1033–44.
- Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamins D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1912–4.
- Lucidarme O, Messai E, Mazzoni T, Arcade M, du Cheyron D. Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: Results from a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2010;36:1609–11.
- Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M, Salako A, Patel M, Diaz-Fuentes G. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care*. 2011;15:R292.
- Braun A, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Liu Y, Giovannucci E, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit Care Med*. 2012;39:671–7.
- Amrein K, Zajic P, Schnedl C, Waltensdorfer A, Fruhwald S, Holl A, et al. Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit Care*. 2014;18:R47.
- Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill. *Crit Care Med*. 2014;42:97–107.
- Moraes RB, Friedman G, Wawrzyniak IC, Marques LS, Nagel FM, Lisboa TC, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with mortality among critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70:326–32.
- Ala-Kokko TI, Mutt SJ, Nisula S, Koskenkari J, Liisanantti J, Ohtonen P, et al. Vitamin D deficiency at admission is not associated with 90-day mortality in patients with severe sepsis or septic shock: Observational FINNAKI cohort study. *Ann Med*. 2016;48:67–75.
- Amrein K, Sourij H, Wagner G, Holl A, Pieber TR, Smolle KH, et al. Short-term effects of high-dose oral vitamin D3 in critically ill vitamin D deficient patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care*. 2011;15:R104.
- 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*. 2014;312:1520–30.
- Leaf DE, Raed A, Donnino MW, Ginde AA, Waikar SS. Randomized controlled trial of calcitriol in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:533–41.
- Quraishi SA, de Pascale G, Needleman JS, Nakazawa H, Kaneki M, Bajwa EK, et al. Effect of cholecalciferol supplementation on vitamin D status and cathelicidin levels in sepsis: A randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 2015;43:1928–37.
- Nair P, Venkatesh B, Lee P, Kerr S, Hoechter DJ, Dimeski G, et al. A randomized study of a single dose of intramuscular cholecalciferol in critically ill adults. *Crit Care Med*. 2015;43:2313–20.
- Smith EM, Jones JL, Han JE, Alvarez JA, Sloan JH, Konrad RJ, et al. High-dose vitamin D3 administration is associated with increases in hemoglobin concentrations in mechanically ventilated critically ill adult: A pilot double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; pii: 0148607116678197. [Epub ahead of print].
- De Pascale G, Vallecocchia MS, Schiattarella A, di Gravio V, Cutuli SL, Bello G, et al. Clinical and microbiological outcome in septic patients with extremely low 25-hydroxyvitamin D levels at initiation of critical care. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:456.e7–13.
- Putzu A, Belletti A, Cassina T, Clivio S, Monti G, Zangrillo A, et al. Vitamin D and outcomes in adult critically ill patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care*. 2017;38:109–14.
- Weng H, Li JG, Mao Z, Zeng XT. Randomised trials of vitamin D3 for critically ill patients in adults: Systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2016;43:277–8.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818–29.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22:707–10.
- Ersfeld DL, Rao DS, Body JJ, Sackrison JL, Miller AB, Parikh N, et al. Analytical and clinical validation of the 25 OH vitamin D assay for the LIAISON automated analyzer. *Clin Biochem*. 2004;37:867–74.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911–30.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
- Cecchi A, Bonizzoli M, Douar S, Mangini M, Paladini S, Gazzini B, et al. Vitamin D deficiency in septic patients at ICU admission is not a mortality predictor. *Minerva Anestesiol*. 2011;77:1184–9.

33. Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, Sillau SH, Sufit AJ, Heyland DK. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:713–20.
34. De Haan K, Groeneveld ABJ, de Geus HR, Egal M, Struijs Struijs A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: Systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18:660.
35. Zhang YP, Wan YD, Sun TW, Kan QC, Wang LX. Association between vitamin D deficiency and mortality in critically ill adult patients: A meta-analysis of cohort studies. *Crit Care.* 2014;18:684.
36. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Hao L, Hebbard G, et al. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: A pilot double blind randomized controlled trial. *J Clin Transl Endocrinol.* 2016;4:59–65.
37. Braun AB, Litonjua AA, Moromizato T, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and acute kidney injury in the critically ill. *Crit Care Med.* 2012;40:3170–9.
38. Rousseau AF, Cavalier E. Vitamin D status in critically ill patients: Back to basics! *Crit Care.* 2014;18:611.
39. De Pascale G, Quraishi SA. Vitamin D status in critically ill patients: The evidence is now bioavailable! *Crit Care.* 2014;18:449.
40. Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, McCarthy CM, Bhan I, Camargo CA. Prospective study of vitamin D status at initiation of care in critically ill surgical patients and risk of 90-day mortality. *Crit Care Med.* 2014;42:1365–71.