



ORIGINAL

## Déficit de vitamina D y morbimortalidad en pacientes críticos pediátricos



Patricia García-Soler\*, Antonio Morales-Martínez, Vanessa Rosa-Camacho, Juan Antonio Lillo-Muñoz y Guillermo Milano-Manso

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

Recibido el 21 de mayo de 2016; aceptado el 10 de septiembre de 2016

Disponible en Internet el 25 de noviembre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Vitamina D;  
Déficit de vitamina D;  
Morbilidad;  
Mortalidad;  
Prevalencia

### Resumen

**Objetivos:** Determinar la prevalencia y factores de riesgo del déficit de vitamina D (VDD) en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), así como su relación con la morbimortalidad durante el ingreso.

**Material y métodos:** Estudio observacional prospectivo realizado en la UCIP de un hospital terciario en 2 fases: I: estudio de cohortes, y II: estudio de prevalencia. Se incluyó a 340 niños > 6 meses, excluyendo a aquellos con enfermedad renal crónica, trastornos paratiroideos y suplementación con vitamina D. Se realizó medición de 25-hidroxivitamina D total (25[OH]D) en las primeras 48 h del ingreso, parathormona (PTH), calcio, fósforo, gasometría venosa, hemograma, proteína C reactiva y procalcitonina. Se registraron datos sociodemográficos, características del episodio y complicaciones.

**Resultados:** La prevalencia de VDD (< 20 ng/ml) fue del 43,8%, con media de 22,28 (IC del 95%, 21,15-23,41) ng/ml. Los pacientes con déficit fueron de mayor edad (61 vs. 47 meses,  $p=0,039$ ), sus padres tenían un mayor nivel académico (36,5% vs. 20%,  $p=0,016$ ), ingresaron más frecuentemente en invierno y primavera, obtuvieron mayor puntuación PRISM-III (6,8 vs. 5,1,  $p=0,037$ ), mayor estancia (3 vs. 2 días,  $p=0,001$ ) y morbilidad (61,1% vs. 30,4%,  $p<0,001$ ) que los pacientes con niveles suficientes ( $\geq 20$  ng/ml). Los pacientes fallecidos tuvieron niveles inferiores de 25(OH)D ( $14 \pm 8,81$  ng/ml vs.  $22,53 \pm 10,53$  ng/ml,  $p=0,012$ ). La OR ajustada para la morbilidad fue 5,44 (IC del 95%, 2,5-11,6).

**Conclusiones:** El VDD es frecuente en pacientes críticos pediátricos y está relacionado con la morbimortalidad en UCIP, aunque queda por esclarecer si se trata de una relación causal o es simplemente un marcador de gravedad en diferentes situaciones clínicas.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [patricia.garcia.soler.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:patricia.garcia.soler.sspa@juntadeandalucia.es) (P. García-Soler).

**KEYWORDS**

Vitamin D;  
 Vitamin D deficiency;  
 Morbidity;  
 Mortality;  
 Prevalence

**Vitamin D deficiency and morbimortality in critically ill paediatric patients****Abstract**

**Objectives:** To determine the prevalence and risks factors of vitamin D deficiency, as well as its relationship with morbidity and mortality in a PICU.

**Material and methods:** An observational prospective study in a tertiary children's University Hospital PICU conducted in two phases: I: cohorts study, and II: prevalence study. The study included 340 critically ill children with ages comprising 6 months to 16 years old. Exclusion criteria: Chronic kidney disease, known parathyroid disorders, and vitamin D supplementation. Total 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] was measured in the first 48 hours of admission to a PICU. Parathormone, calcium, phosphate, blood gases, blood count, C-reactive protein, and procalcitonin were also analysed. A record was also made of demographic features, characteristics of the episode, and complications during the PICU stay.

**Results:** The overall prevalence rate of vitamin D deficiency was 43.8%, with a mean of 22.28 (95% CI 21.15–23.41) ng/ml. Patients with vitamin D deficiency were older (61 vs 47 months,  $P=.039$ ), had parents with a higher level of academic studies (36.5% vs 20%,  $P=.016$ ), were admitted more often in winter and spring, had a higher PRISM-III (6.8 vs 5.1,  $P=.037$ ), a longer PICU stay (3 vs 2 days,  $P=.001$ ), and higher morbidity (61.1% vs 30.4%,  $P<.001$ ) than the patients with sufficient levels of 25(OH)D. Patients who died had lower levels of 25(OH)D ( $14 \pm 8.81$  ng/ml versus  $22.53 \pm 10.53$  ng/ml,  $P=.012$ ). Adjusted OR for morbidity was 5.44 (95%CI; 2.5–11.6).

**Conclusions:** Vitamin D deficiency is frequent in critically ill children, and it is related to both morbidity and mortality, although it remains unclear whether it is a causal relationship or it is simply a marker of severity in different clinical situations.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

El déficit de vitamina D (VDD) es la deficiencia vitamínica más frecuente en la población general. Su prevalencia oscila entre el 25 y el 35%, dependiendo de la latitud, la edad, la raza, los hábitos socioculturales y la nutrición<sup>1</sup>.

La vitamina D (VD) tiene una gran variedad de efectos en el organismo. Además de su papel en la homeostasis calcio/fósforo, la VD ejerce otras acciones denominadas «no clásicas»<sup>2</sup> que han suscitado interés en cuidados intensivos. Los pacientes críticos tienen mayor riesgo de presentar hipovitaminosis D debido a varias circunstancias<sup>2</sup>: reducción de la síntesis endógena, deficiente ingesta, aumento de los requerimientos tisulares, menor hidroxilación hepática y renal, y malabsorción inducida por edema intestinal.

El VDD se ha asociado a mayor gravedad al ingreso en pacientes adultos, objetivada por escalas como SOFA o PELOD<sup>3-5</sup>. La concentración de 25(OH)D al ingreso en la UCI se ha asociado a la mortalidad global a corto y largo plazo, la duración de la ventilación mecánica (VM), la presencia de disfunción cardiovascular y la sepsis en pacientes adultos<sup>6-8</sup>. Sin embargo, existen aún escasos estudios acerca de su prevalencia e influencia sobre la evolución y la gravedad en los pacientes críticos pediátricos<sup>9-12</sup>. Nuestro objetivo es analizar la prevalencia de VDD en una UCIP andaluza, identificar los factores relacionados con los niveles de VD al ingreso y analizar su asociación con la morbilidad, mortalidad y estancia en UCIP.

**Material y métodos****Objetivos**

Determinar la prevalencia del VDD y analizar su relación con la morbimortalidad y estancia en la UCIP. Objetivos específicos: describir las características clínicas y sociodemográficas de estos pacientes, estudiar la correlación de los niveles de 25(OH)D con la puntuación en la escala PRISM-III y analizar la asociación independiente del VDD con las características sociodemográficas, clínicas, los parámetros analíticos relacionados con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y la morbimortalidad.

**Diseño**

Estudio de cohortes prospectivo. Los pacientes fueron reclutados por orden de ingreso y se clasificaron como VD deficientes (< 20 ng/ml) o no deficientes. La segunda fase fue un estudio de prevalencia realizado una vez reclutados todos los pacientes.

**Pacientes y ámbito**

Niños entre los 6 meses y 17 años de edad ingresados en una UCIP médico-quirúrgica de un hospital universitario de tercer nivel. Criterios de exclusión: enfermedad renal crónica,

trastornos paratiroideos, estados malabsortivos y suplementación con VD.

## Variables

Edad (meses), peso (kg), índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), raza (blanca, negra, asiática), enfermedad de base, ingreso programado/urgente, fecha de ingreso y nivel académico de los padres. Se analizó la 25(OH)D, PTH, hemograma, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), calcio total e iónico, fósforo, magnesio y gasometría venosa en las primeras 48 h del ingreso. En los pacientes intervenidos bajo circulación extracorpórea (CEC) o que recibieron resucitación volumétrica agresiva se espació la extracción sanguínea al menos 12 h para minimizar el posible efecto dilucional. La 25(OH)D se cuantificó mediante inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia (Cobas® e-602, Roche, Suiza). Se registraron días de estancia en UCIP, mortalidad, necesidad de VM > 24 h, uso de fármacos vasoactivos (FVA), necesidad de antibioticoterapia prolongada (> 7 días), nutrición parenteral (NP) y técnicas continuas de depuración extrarrenal (TCDER), así como la duración de estas terapias.

## Definiciones

Se definió el VDD como concentraciones < 20 ng/ml<sup>2,13,14</sup>. Se utilizó una definición operativa de morbilidad, como la necesidad de VM > 24 h, FVA, TCDER, antibioticoterapia > 7 días o NP durante la estancia en la UCIP.

## Análisis estadístico

Se realizó con la colaboración de un experto de la unidad IBIMA-FIMABIS AMEC, con el software R. La prevalencia se calculó con intervalo de confianza (IC) del 95%. Los estadísticos descriptivos para variables cuantitativas continuas se expresan como media y desviación estándar, o como mediana y rango intercuartílico, según normalidad de la muestra, y como porcentajes con IC del 95% para las variables categóricas. Las asociaciones entre VD, características basales y variables evolutivas se analizaron mediante los test  $\chi^2$  o Fisher para las variables categóricas y t de Student, ANOVA, test HDS de Tuckey, Wilcoxon, Mann-Whitney, o Kruskal-Wallis para las variables continuas, según procediera. Se empleó la regresión logística multivariante para investigar la relación entre el VDD y las características de los pacientes y entre este déficit y la morbimortalidad. Para determinar si existe asociación independiente de la 25(OH)D con la estancia, morbimortalidad, se incluyeron en los modelos lineal y de regresión logística, respectivamente, aquellas variables previamente relacionadas según la literatura revisada, junto con aquellas con un p valor < 0,1 en el análisis univariante. Un p valor < 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

## Tamaño muestral

Se realizó utilizando la prevalencia descrita de VDD en niños españoles sanos del 51%<sup>15</sup>. Para estimar esta proporción con una precisión del 5,6% y un IC del 95%, se requerían un mínimo de 307 pacientes para la segunda fase del estudio.

Para la primera fase (estudio de cohortes) el cálculo del tamaño muestral se realizó en base a un riesgo relativo (RR) de mortalidad a los 90 días de 1,27. Para conseguir una precisión de 0,20 unidades en la estimación del logaritmo de un RR mediante un IC asintótico normal al 95% bilateral, asumiendo que el RR esperado es 1,73 (IC [RR]:  $1,73 \cdot \exp(-0,20)$ ;  $1,73 \cdot \exp(+0,20)$ ] y que la proporción de individuos en el grupo de referencia respecto el total es del 50%, sería necesario incluir 100 pacientes en el grupo de referencia y 100 pacientes en el grupo experimental, totalizando 200 pacientes en el estudio.

## Aspectos éticos

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación regional. Se proporcionó la hoja de información a familiares y se obtuvo el consentimiento informado en todos los casos antes de ser incluidos en el estudio. Los datos se registraron anónimamente en una base de datos electrónica codificada. El proyecto cumple con los principios de la declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica.

## Resultados

### Características basales

Durante el periodo de estudio ingresaron 615 pacientes, 466 de los cuales eran elegibles; de estos, 126 no firmaron el consentimiento informado, por lo que finalmente fueron incluidos 340 pacientes. Las características sociodemográficas y clínicas basales se muestran en la [tabla 1](#).

### Déficit de vitamina D

La media de 25(OH)D total fue de  $22,28 \pm 10,55$  ng/ml (IC del 95%, 21,15-23,41). La prevalencia del déficit fue del 43,8% (IC del 95%, 38,53%-49,07%). Ciento veintiocho (37,6%) pacientes presentaban insuficiencia de VD (20-30 ng/ml), 41 pacientes (12,1%) tuvieron niveles entre 30-40 ng/ml y solo 22 (6,5%) mostraron concentraciones óptimas (> 40 ng/ml).

### Factores de riesgo de déficit de vitamina D

En el análisis bivalente ([tablas 1 y 2](#)), los pacientes con VDD eran de mayor edad, ingresaron más frecuentemente en primavera, obtuvieron puntuaciones más altas en la escala PRISM-III y tuvieron una mayor estancia en UCIP. La media de 25(OH)D en primavera fue  $20,25 \pm 9,7$  ng/ml, mientras que en otoño fue  $26,9 \pm 11,7$  ng/ml. La mayor concentración de 25(OH)D se registró en agosto (32,42 ng/ml) y la menor en abril (17,1 ng/ml). El nivel académico de los padres se asoció estadísticamente con el VDD. Las medias de 25(OH)D fueron 24,9, 22,7, 22,6 y 19,6 ng/ml en niños cuyos padres no tenían formación académica, estudios primarios, secundarios y terciarios, respectivamente. Mediante regresión logística bivalente, encontramos que el riesgo de presentar VDD entre los pacientes cuyos padres tenían estudios terciarios era mayor respecto al de aquellos con estudios

**Tabla 1** Características basales y sociodemográficas de la muestra

Características	Total (N = 340)	Vitamina D deficientes (< 20 ng/ml) (N = 149)	No deficientes ( $\geq$ 20 ng/ml) (N = 191)	p
<i>Edad (meses)</i>	60 (23-117)	61 (24-122)	47 (18-102)	0,039*
<i>Género masculino</i>	185 (54,4%)	112 (58,6%)	73 (49%)	0,076
<i>Peso (kg)</i>	16 (11-31,5)	18 (12-35)	15 (10-28)	0,041*
<i>DE peso</i>	-0,51 (-1,28, 0,57)	-0,39 (-1,22, 0,56)	-0,56 (-1,43, 0,57)	0,97
<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>	15,85 (14,12-19,51)	15,70 (14,17-19)	15,67 (13,91-19,48)	0,26
<i>DE IMC</i>	-0,42 (-1,34, 0,85)	-0,36 (-1,2, 0,61)	-0,46 (-1,53, 0,92)	0,835
<i>Raza</i>				
Blanca	319 (93,8%)	138 (92,6%)	182 (95,3%)	
Negra	18 (5,3%)	9 (6%)	9 (4,7%)	
Asiática	2 (0,6%)	2 (1,3%)	0 (0%)	0,016*
<i>Nivel académico parental</i>				
Ninguno	25 (9,1%)	10 (8,7%)	15 (9,4%)	
Estudios primarios	81 (29,5%)	32 (27,8%)	49 (30,6%)	
Estudios secundarios	95 (34,5%)	31 (27%)	64 (40%)	
Estudios terciarios	74 (26,9%)	42 (36,5%)	32 (20%)	0,032*
<i>Estación</i>				
Primavera	130 (38,2%)	66 (44,3%)	64 (33,5%)	
Verano	35 (0,3%)	13 (8,7%)	22 (11,5%)	
Otoño	51 (15%)	14 (9,4%)	37 (19,4%)	
Invierno	124 (36,5%)	56 (37,6%)	68 (35,6%)	0,78
<i>Enfermedad de base</i>	258 (75,9%)	112 (75,2%)	146 (76,4%)	0,59
<i>Diagnóstico</i>				
Médico	100 (29,4%)	60 (40,3%)	40 (20,9%)	
Quirúrgico, cardiaco	97 (28,5%)	49 (32,9%)	48 (25,1%)	
Quirúrgico, no cardiaco	143 (42,1%)	40 (26,8%)	103 (53,9%)	
<i>PRISM-III</i>	5 (0-10)	5 (3-10,5)	5 (0-8)	0,008*
<i>VM invasiva &gt; 24 h</i>	140 (41,2%)	86 (57,7%)	54 (28,3%)	< 0,001*
<i>Fármacos vasoactivos</i>	58 (17,1%)	36 (24,2%)	22 (11,5%)	0,002*
<i>Antibióticos &gt; 7 días</i>	80 (23,5%)	48 (32,2%)	32 (16,8%)	0,001*
<i>TCDER</i>	11 (3,2%)	9 (6%)	2 (1%)	0,01*
<i>Nutrición parenteral</i>	18 (5,3%)	14 (9,4%)	4 (2,1%)	0,003*
<i>Estancia en UCIP (días)</i>	3 (1-4)	3 (1-5,5)	2 (1-3)	0,001*
<i>Morbilidad</i>	149 (43,8%)	91 (61,1%)	58 (30,4%)	< 0,001*
<i>Mortalidad</i>	10 (2,9%)	7 (4,7%)	3 (1,6%)	0,09
<i>25-OH-vitamina D (ng/ml)</i>	22,28 $\pm$ 10,55	13,09 $\pm$ 4,46	29,46 $\pm$ 8,08	< 0,001*

DE: desviación estándar del peso e IMC respecto a curvas de Fernández et al., 2011; IMC: índice de masa corporal; TCDER: terapia continua de depuración extrarrenal; VM: ventilación mecánica.

\* Diferencias estadísticamente significativas.

primarios (OR 0,498, IC del 95%, 0,26-0,94), y secundarios (OR 0,37, IC del 95%, 0,2-0,7).

En el análisis multivariante (tabla 3) se encontró un riesgo aumentado de presentar VDD en aquellos que ingresaron en invierno frente a otoño (OR 2,93, IC del 95%, 1,1-8,7,  $p=0,04$ ), así como entre aquellos que tuvieron una mayor puntuación PRISM-III (OR 1,07, IC del 95%, 1,02-1,13,  $p=0,005$ ).

La concentración de 25(OH)D se asoció además con diversos parámetros analíticos (tabla 4). Los pacientes con VDD tuvieron un mayor recuento leucocitario y de neutrófilos, menor cifra de plaquetas, menor concentración de albúmina, calcio total e iónico, menor pH, mayor fosforemia y mayor nivel de PCT. La media de concentración de PTH fue  $56 \pm 49$  pg/ml en los pacientes VD deficientes

y  $414 \pm 34,6$  pg/ml en los no deficientes ( $p=0,004$ ). Cuarenta y un pacientes (27,5%) en el grupo con VDD tuvieron hiperparatiroidismo (PTH > 60 pg/ml), comparado con 22 pacientes (12,6%) del grupo sin deficiencia ( $p=0,001$ ). Los niveles de PTH tuvieron una correlación lineal negativa tanto con la concentración de 25(OH)D (Pearson  $-0,22$ ,  $R^2$  0,047,  $p<0,001$ ) como con el calcio iónico (Rho Spearman  $-0,33$ ,  $R^2$  0,18,  $p<0,001$ ).

### Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

En el análisis bivariante (tabla 1), los niños con VDD tuvieron una mayor estancia en UCIP. Sin embargo, en el análisis multivariante ajustado por la edad, PRISM-III, morbilidad y tipo

**Tabla 2** Niveles de vitamina D y prevalencia del déficit según el motivo de ingreso

Motivo de ingreso (N)	25(OH)D <sup>a</sup> (media ± DE)	Déficit de vitamina D <sup>b</sup> (< 20 ng/ml)
Respiratorio (23)	23,92 ± 7,56	34,8%
Hemodinámico (122)	21,47 ± 10,34	50%
Neurológico (98)	23,90 ± 10,59	35,7%
Medio interno/renal (9)	20,69 ± 10,98	44,4%
Abdominal (44)	19,12 ± 9,71	52,3%
Maxilofacial (6)	16,09 ± 11	66,7%
ORL (11)	28,53 ± 12,49	27,3%
Genitourinario (1)	-	0%
Quemado (8)	25,69 ± 16,17	37,5%
Traumatológico (18)	21,69 ± 10,8	44,4%

<sup>a</sup> ANOVA p=0,086.<sup>b</sup> Test de Fisher p=0,354.

de ingreso, no encontramos asociación estadísticamente significativa entre este déficit y la estancia en la UCIP.

### Morbilidad

Los pacientes con VDD tuvieron mayor morbilidad en el análisis bivariante (tabla 1). El porcentaje de pacientes con necesidad de VM > 24 h fue mayor en el grupo con VDD, así como la duración de la misma. Los pacientes con VDD necesitaron más frecuentemente FVA y por mayor tiempo (mediana de 3 vs. 2 días, media 7,5 vs. 3,05, p=0,24), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El requerimiento de TCER fue mayor en aquellos con VDD, así como el uso prolongado de antibióticos y de NP.

Entre los pacientes con VDD, aquellos con hiperparatiroidismo secundario tuvieron una mayor morbilidad que aquellos con PTH < 60 pg/ml, 65,9% vs. 59,3%, respectivamente (p < 0,001).

**Tabla 3** Regresión logística multivariante que estudia el riesgo de déficit de vitamina D (sí/no) en función de las características basales de los pacientes incluidos

Variables independientes	OR ajustada	IC del 95% para OR		p
		Límite inferior	Límite superior	
Edad (meses)	1,004	0,99	1,01	0,07
Género (masculino)	0,83	0,49	1,39	0,48
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,97	0,89	1,05	0,53
Enfermedad de base	0,84	0,46	1,52	0,56
Invierno vs. otoño	2,93	1,1	8,70	0,04*
Primavera vs. otoño	2,17	0,93	5,36	0,081
Verano vs. otoño	1,26	0,39	4,05	0,69
Sin estudios vs. estudios terciarios	0,55	0,18	1,67	0,29
Estudios primarios vs. terciarios	0,49	0,22	1,076	0,076
Estudios secundarios vs. terciarios	0,28	0,13	0,63	0,002*
PRISM-III	1,13	1,05	1,19	0,005*

\* Diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 4** Parámetros analíticos en niños con y sin déficit de vitamina D

	Vitamina D deficientes	No deficientes	p
Hemoglobina (g/dl)	11,50 ± 1,91	11,52 ± 1,6	0,90
Leucocitos (mm <sup>-3</sup> )	12.540 (9.050-17.305)	11.415 (8.865-14.810)	0,044*
Neutrófilos (mm <sup>-3</sup> )	9.860 (6.600-13.800)	8.300 (5.265-11.300)	0,006*
Plaquetas (mm <sup>-3</sup> )	214.000 (160.000-274.000)	257.000 (199.750-341.250)	< 0,001*
PTH (pg/ml)	56,01 ± 49,21	41,4 ± 34,6	0,004*
Glucosa (mg/dl)	133 (106,25-166,5)	127 (107-159)	0,51
Creatinina (mg/dl)	0,39 (0,29-0,55)	0,37 (0,26-0,49)	0,023*
Albumina (g/dl)	2,8 (2,3-3,5)	3,1 (2,8-3,5)	< 0,001*
Calcio total (mg/dl)	8,3 (7,9-8,7)	8,6 (8,2-8,9)	< 0,001*
Calcio ionizado (mmol/l)	1,23 (1,19-1,27)	1,27 (1,23-1,30)	< 0,001*
Fósforo (mg/dl)	4,64 ± 1,08	4,39 ± 1,01	0,032*
Magnesio (mg/dl)	1,9 (1,7-2,1)	2 (1,77-2,1)	0,20
Lactato (mmol/l)	1,7 (1,2-2,22)	1,5 (1,2-1,9)	0,148
pH	7,31 ± 0,07	7,33 ± 0,07	0,035*
PCR (mg/l)	9,6 (2,9-47,3)	4,9 (2,9-31,55)	0,19
PCT (ng/ml)	0,4 (0,05-3,27)	0,07 (0,05-0,46)	< 0,001*

Los valores se expresan como media +/- desviación estándar o bien mediana (rango intercuartílico).

\* Diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 5** Análisis de regresión logística multivariante. Variable dependiente: morbilidad

Variables independientes	P	OR	IC del 95% para OR	
			Inferior	Superior
Edad (meses)	< 0,001*	0,985	0,977	0,993
Género (masculino)	0,079	1,882	0,929	3,813
Ingreso programado	0,091	0,503	0,227	1,115
PCR (mg/l)	< 0,001*	1,013	1,006	1,019
Calcio ionizado (mmol/l)	0,012*	0,001	0,000	0,221
Déficit vitamina D	< 0,001*	5,554	2,639	11,691
PRISM-III	< 0,001*	1,218	1,109	1,338
Estancia en UCIP	< 0,001*	1,404	1,205	1,635

\* Diferencias estadísticamente significativas.

En el análisis de regresión logística multivariante, la OR ajustada para el VDD fue de 5,55 (IC del 95%, 2,64-11,69). La PCR, PRISM-III y la duración de la estancia en UCIP también se asociaron con un aumento del riesgo de morbilidad, mientras que el calcio iónico y la edad se comportaron como factores protectores (tabla 5).

## Mortalidad

Aunque la mortalidad fue superior en los pacientes con VDD en el análisis bivariante, la diferencia no alcanzó significación estadística. La concentración de 25(OH)D fue menor entre los fallecidos en comparación con los supervivientes al alta de UCIP ( $14 \pm 8,81$  ng/ml vs.  $22,53 \pm 10,53$  ng/ml,  $p=0,012$ ). En la regresión logística multivariante, los niveles más elevados de 25(OH)D se comportan como protectores frente a la mortalidad, OR 0,84 (IC del 95%, 0,70-0,99,  $p=0,04$ ). Este efecto es independiente de la hipocalcemia, tal y como se muestra en el segundo modelo de regresión logística (tabla 6). En este modelo los niveles de PTH se comportan como factor de riesgo de mortalidad (OR 1,021, IC del 95%, 1,003-1,04). Sin embargo, al introducir la

hipocalcemia en el modelo 2, la asociación de la PTH con la mortalidad se pierde, sugiriendo un sesgo de confusión de la calcemia (tabla 6). La puntuación en la escala PRISM-III y el ingreso urgente se asoció también a un aumento del riesgo de mortalidad en el análisis multivariante (OR 1,32 y 25,95, respectivamente).

## Discusión

El presente estudio muestra que el VDD está presente en casi la mitad de los niños al ingreso en la UCIP. Además, concentraciones menores de 25(OH)D se asociaron a una mayor puntuación PRISM-III, el nivel académico de los padres y las estaciones más frías.

La prevalencia observada es similar a la recientemente comunicada por Madden et al.<sup>9</sup>. McNally et al.<sup>10</sup> publican una mayor prevalencia en un estudio multicéntrico realizado en niños en Canadá. Rey et al.<sup>11</sup> en su estudio realizado en Asturias comparando niños sanos con ingresados en UCIP también encuentran una mayor proporción de VDD (15,6% vs. 29,5%,  $p=0,01$ ). Por tanto, está claro que la hipovitaminosis D es una situación frecuente en la

**Tabla 6** Análisis de regresión logística multivariante. Variable dependiente: mortalidad

Variables independientes	P	OR	IC del 95% para OR	
			Inferior	Superior
<i>Modelo 1</i>				
PRISM-III	0,003*	1,321	1,100	1,583
Tipo de ingreso (urgente)	0,028*	31,306	1,441	680,236
Género (masculino)	0,200	5,447	0,409	72,620
Edad (meses)	0,425	0,991	0,971	1,013
25(OH)D (ng/ml)	0,040*	0,837	0,706	0,992
PTH (pg/ml)	0,021*	1,021	1,003	1,040
<i>Modelo 2</i>				
PRISM-III	0,003*	1,323	1,100	1,589
Tipo de ingreso (Urgente)	0,043*	25,951	1,104	609,832
Género (masculino)	0,244	0,984	0,958	1,011
Edad (meses)	0,216	5,258	0,378	73,086
25(OH)D (ng/ml)	0,047*	0,840	0,707	0,998
PTH (pg/ml)	0,133	1,016	0,995	1,036
Hipocalcemia ( $Ca_i \leq 1,1$ mmol/l)	1	7,078·10 <sup>9</sup>	0	

\* Diferencias estadísticamente significativas.

UCIP, aunque la prevalencia varía ampliamente según las características sociodemográficas. Es conocido que las concentraciones de VD en la población pediátrica disminuyen con la edad<sup>9,11,16</sup>. En nuestra muestra hemos encontrado una diferencia estadísticamente significativa en el análisis bivalente, pero no podemos asegurar esta relación sobre la base del análisis multivariante, lo que puede ser consecuencia de haber excluido a los < 6 meses. La latitud de la ciudad de residencia habitual es también un factor reconocido que influye en los niveles plasmáticos de 25(OH)D, lo cual puede parcialmente explicar la alta prevalencia encontrada por McNally, así como los hábitos relacionados con la exposición solar, la etnia, el tiempo que se permanece al aire libre y la ingesta de VD<sup>16,17</sup>. Por otro lado, el método utilizado para medir la 25(OH)D puede ser responsable de algunas de estas diferencias, tal y como ha sido comunicado recientemente<sup>18,19</sup>.

A diferencia de otros autores, no encontramos mayor prevalencia de VDD en los pacientes postoperatorios cirugía cardiovascular (POCCV)<sup>12,20</sup>. Aunque existen otros factores implicados en la fisiopatología, el efecto dilucional tras la CEC sugerido por algunos autores<sup>20</sup> puede haber sido minimizado en nuestro estudio debido a que se retrasó la extracción de la muestra al menos 12 h desde su ingreso o expansión energética de la volemia. Además, no todos los pacientes POCCV fueron con CEC, por lo que la prevalencia no es comparable con la encontrada en estudios previos<sup>12</sup>. Por otro lado, los < 6 meses fueron excluidos, debido a la profilaxis rutinaria con VD. Los < 6 meses POCCV suelen ser de mayor complejidad quirúrgica y nuestra muestra no es, por tanto, totalmente representativa de este colectivo, por lo que es necesario llevar a cabo un estudio focalizado en estos pacientes para poder estimar la prevalencia real del VDD en el POCCV.

La relación entre el alto nivel educacional de los padres y el estado de VD de los pacientes es un hallazgo curioso. Un menor tiempo de estancia al aire libre, la utilización de filtros solares UVB y su factor de protección, el bajo estatus socioeconómico y los ingresos familiares se han relacionado con una mayor prevalencia de VDD<sup>21-23</sup>. En adultos jóvenes, se ha descrito una asociación entre la hipovitaminosis D y el alto nivel académico de los padres<sup>24,25</sup>. Debido a que no registramos un cuestionario específico de valoración nutricional y de actividades diarias, no podemos ser asertivos acerca de la verdadera razón de dicha asociación.

En nuestro estudio los niveles de 25(OH)D al ingreso se correlacionan con el recuento plaquetario, la concentración de albúmina y el pH e inversamente con la cifra de leucocitos, neutrófilos y PCT. Estas correlaciones han sido observadas por otros autores<sup>11,19</sup>, sugiriéndose un importante papel de la VD en el SRIS, en especial en sepsis<sup>6,26,27</sup>. La PCT es un biomarcador importante en la respuesta del huésped frente a la infección y a otras situaciones clínicas<sup>28,29</sup>. Basándonos en las diferencias de los parámetros analíticos comentadas, hipotetizamos que la PCT está más elevada en los pacientes con VDD debido a una mayor respuesta inflamatoria frente a estos diferentes estímulos. Entre las acciones no clásicas de la VD destaca su efecto sobre el sistema inmunitario<sup>2,6</sup>; el VDD compromete la capacidad del sistema inmunitario de suprimir la infección bacteriana y la respuesta inflamatoria, llevando así a un incremento de los niveles de PCT circulante<sup>30</sup>.

En nuestro estudio, los niveles bajos de 25(OH)D están asociados a la morbilidad y su concentración parece comportarse como factor protector para la mortalidad, aunque el número de fallecimientos fue bajo. Estos hallazgos son plausibles desde el punto de vista biológico y concuerdan con otros estudios clínicos y experimentales previos<sup>3,9,10,31-33</sup> que revelan la VD como una hormona y citocina de efectos pleiotrópicos importantes para el adecuado funcionamiento del sistema inmunitario y otros órganos centrales en la patofisiología de la enfermedad crítica<sup>3</sup>.

En términos generales, la VD aumenta la concentración de calcio sérico, lo cual ha sido vinculado clásicamente con la morbimortalidad<sup>4,34</sup>. En el estrés agudo y la patología crítica, la hipocalcemia es común y puede llevar a un aumento compensatorio de la PTH para mantener la homeostasis del calcio. En el presente trabajo, el calcio se asoció de forma independiente a una disminución del riesgo de morbilidad y con el VDD, pero no encontramos una relación estadísticamente significativa con la mortalidad. Los niveles de PTH ajustados por la presencia o no de hipocalcemia tampoco se tradujeron en un aumento del riesgo de mortalidad.

La mayor morbilidad observada en pacientes con VDD e hiperparatiroidismo secundario en comparación con aquellos que presentaban < 60 pg/ml concuerda con la hipótesis de Nair et al.: la falta de respuesta de la PTH a concentraciones bajas de 25(OH)D podría reflejar un mejor estado tisular de VD, lo cual está asociado a una mejor evolución clínica<sup>2,4</sup>. Además, los niveles de calcitriol se correlacionan positivamente con la concentración de 25(OH)D y están hasta un 50% más bajos en pacientes críticamente enfermos<sup>35</sup>. El VDD en la enfermedad crítica puede, por tanto, representar un desequilibrio entre la disponibilidad de sustrato y los requerimientos tisulares, en el que, pese a una máxima estimulación de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa por la PTH, a nivel tisular es incapaz de generar una cantidad adecuada de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>36</sup>. La resistencia a la PTH puede comprometer así la formación de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>2</sup>. El fallo en la regulación de la PTH debido a la insuficiencia de VD circulante puede conducir al escenario clínico denominado como insuficiencia funcional<sup>2,36</sup>.

Si la naturaleza de estas asociaciones es causal o la VD desciende como consecuencia del SRIS y un aumento de los requerimientos tisulares queda aún por esclarecer. Es posible que la medición de la 25(OH)D no represente adecuadamente el estado previo a la enfermedad, debido al SRIS e intervenciones asociadas (expansión volumétrica, TCDER) que pueden reducir sus niveles séricos<sup>20,27,37,38</sup>. Tal como hemos observado, una menor concentración de albúmina se asoció de forma estadísticamente significativa con el VDD. Sin embargo, Reid et al. demostraron que el descenso de la concentración plasmática de 25(OH)D tras un insulto inflamatorio no se explicaba por la cifra de proteínas transportadoras y no repercutió en el calcio corregido ni en la concentración de PTH<sup>39</sup>.

Un hecho que apoyaría la hipótesis de causalidad sería la demostración de beneficio clínico con la suplementación de VD, lo cual ha sido recientemente investigado en adultos<sup>40</sup>. Este y otros aspectos merecen continuar con la investigación para clarificar el papel de la VD en la patofisiología de diferentes situaciones clínicas relacionadas con la enfermedad crítica y diseñar una estrategia de intervención para mejorar la evolución de estos pacientes.

## Conclusiones

El VDD es frecuente en pacientes críticos pediátricos y está asociado con mayor puntuación en escalas de gravedad, la estación del año y el nivel educativo de los padres. La concentración de VD está relacionada con diversos parámetros analíticos del SRIS. El VDD está asociado a un incremento del riesgo de morbimortalidad, no pudiendo asegurar su relación con la estancia en UCIP. Destacamos el interés de conocer el estado en VD de estos pacientes, así como la necesidad de nuevos estudios que investiguen acerca del papel de esta vitamina en pacientes críticos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Agradecemos a IBIMA-FIMABIS (Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud), por la ayuda ofrecida en el diseño y análisis estadístico del trabajo. Agradecemos también a los doctores Pilar Sánchez Ocón y Juan Antonio Lillo Muñoz, por el asesoramiento y el procesamiento de muestras para la determinación de la vitamina D.

## Bibliografía

- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Ferrez P, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics*. 2008;122:398–417.
- Lee P. Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol*. 2011;25:769–81.
- Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *New Engl J Med*. 2009;360:1912–4.
- Nair P, Lee P, Reynolds C, Nguyen ND, Myburgh J, Eisman JA, et al. Significant perturbation of vitamin D–parathyroid-calcium axis and adverse clinical outcomes in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2013;39:267–74.
- Lucidarme O, Messai E, Mazzoni T, Arcade M, 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.
- Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Translat Med*. 2009;7:28–37.
- 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:R292–301.
- Quraishi SA, McCarthy C, Blum L, Cobb JP, Camargo CA. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels at initiation of care and duration of mechanical ventilation in critically ill surgical patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40:273–8.
- Madden K, Feldman HA, Smith EM, Gordon CM, Kiesling SM, Sullivan RM, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics*. 2012;130:421–8.
- McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY, et al. The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics*. 2012;130:429–36.
- Rey C, Sánchez-Arango D, López-Herce J, Martínez-Cambor P, García-Hernández I, Prieto B, et al. Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:135–42.
- McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY, et al. Impact of anesthesia and surgery for congenital heart disease on the vitamin D status of infants and children. *Anesthesiology*. 2013;119:71–80.
- 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.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe —recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*. 2013;64:319–27.
- Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, López-Sobales AM, Ortega RM. Vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *Minerva Pediatr*. 2011;63:11–8.
- Tolppanen AM, Fraser A, Fraser WD, Lawlor DA. Risk factors for variation in 25-hydroxyvitamin D3 and D2 concentrations and vitamin D deficiency in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1202–10.
- Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe A. *Nutr Bull*. 2014;39:322–50.
- Farrel CJL, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann N. State-of-the-art vitamin D assays: A comparison of automated immunoassays with liquid chromatography —tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem*. 2012;58:531–42.
- Enko D, Fridrich L, Rezanka E, Stolba R, Ernst J, Wendler I, et al. 25-hydroxy-vitamin D status: Limitations in comparison and clinical interpretation of serum-levels across different assay methods. *Clin Lab*. 2014;60:1541–50.
- Krishnan A, Ochola J, Mundy J, Jones M, Kruger P, Duncan E, et al. Acute fluid shifts influence the assessment of serum vitamin D status in critically ill patients. *Crit Care*. 2010;14:R216.
- Tolppanen AM, Sayers A, Fraser WD, Lawlor DA. Association of serum 25-hydroxyvitamin D3 and D2 with academic performance in childhood: Findings from a prospective birth cohort. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66:1137–42.
- Voortman T, van den Hooven EH, Heijboer AC, Hofman A, JaddoeV.W.V., Franco OH. Vitamin D deficiency in school-age children is associated with sociodemographic and lifestyle factors. *J Nutr*. 2015;145:791–8.
- Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country: Associated factors. *Int J Food Scienc Nutr*. 2009;60 Suppl 5:60–70.
- Shinkov A, Borissova AM, Dakovska L, Vlahov J, Kassabova L, Svinarov D. Winter 25-hydroxyvitamin D levels in young urban adults are affected by smoking, body mass index and educational level. *Eur J Clin Nutr*. 2014;69:355–60.
- Daly R, Gagnon C, Lu Z, Magliano D, Dunstan D, Sikaris K, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: A national, population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77:26–35.
- Ghashut RA, Talwar D, Kinsella J, Duncan A, McMillan DC. The effect of the systemic inflammatory response on plasma vitamin 25 (OH) D concentrations adjusted for albumin. *PLoS One*. 2014;9, e92614-e92614.
- 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.
- Story DA, Ronco C, Bellomo R. Trace element and vitamin concentrations and losses in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med*. 1999;27:220–3.



29. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections. *SCI World J.* 2010;10:1941–6.
30. Chen Z, Luo Z, Zhao X, Chen Q, Hu J, Qin H, et al. Association of vitamin D status of septic patients in intensive care units with altered procalcitonin levels and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:516–23.
31. Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2012;38:2055–62.
32. Lee P, Nair P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in the intensive care unit: An invisible accomplice to morbidity and mortality. *Intensive Care Med.* 2009;35:2028–32.
33. Braun AB, Gibbons FK, Litonjua AA, Giovannucci E, Christopher KB. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2012;40:63–72.
34. Carlstedt F, Lind L, Rastad J, Stjernström H, Wide L, Ljunghall S. Parathyroid hormone and ionized calcium levels are related to the severity of illness and survival in critically ill patients. *Eur J Clin Invest.* 1998;28:898–903.
35. Mata-Granados JM, Vargas-Vasserot J, Ferreiro-Vera C, Luque de Castro MD, Pavón RG, Quesada Gómez JM. Evaluation of vitamin D endocrine system (VDES) status and response to treatment of patients in intensive care units (ICUs) using an on-line SPE-LC-MS/MS method. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121:452–5.
36. Quraishi SA, Camargo CA. Vitamin D in acute stress and critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15:625–34.
37. Levy JH. Massive transfusion coagulopathy. *Semin Hematol.* 2006;43 1 Suppl 1:S59–63.
38. Sahin G, Kirli I, Sirmagul B, Colak E, Yalcin AU. Loss via peritoneal fluid as a factor for low 25(OH)D3 level in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2009;41:989–96.
39. Reid D, Toole BJ, Knox S, Talwar D, Harten J, O'Reilly DJ, et al. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:1006–11.
40. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D<sub>3</sub> on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency. The VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:1520–30.