

Prevalencia de deficiencia de vitamina D en el enfermo grave

Raúl Carrillo Esper*

RESUMEN

Introducción: La incidencia de deficiencia de la vitamina D es alta en los pacientes críticamente enfermos y se asocia con el aumento de la morbilidad y mortalidad.

Objetivo: El objetivo del estudio es evaluar la prevalencia de la deficiencia de 25-hidroxivitamina D en una Unidad de Cuidados Intensivos y su relación con la duración de estancia de la Unidad de Cuidados Intensivos, días de ventilador y resultado.

Métodos: Estudio prospectivo. Observacional y descriptivo en una Unidad de Cuidados Intensivos. Se incluyeron un total de 50 pacientes críticamente enfermos. Todos los pacientes se sometieron a la determinación de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D.

Resultados: Setenta y ocho por ciento de la muestra (36 pacientes) presentó la deficiencia de 25-hidroxivitamina D, insuficiencia de 16% (12 pacientes) y sólo 6% (tres pacientes) tenían niveles normales. No hubo correlación entre los niveles de vitamina D y mortalidad, duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y los días de ventilación mecánica.

Conclusión: La prevalencia de la deficiencia de la vitamina D es alta en pacientes críticamente enfermos.

Palabras clave: Vitamina D, enfermo grave.

SUMMARY

Introduction: The incidence of vitamin D deficiency is high in the critically ill patients and is associated with increased morbidity and mortality.

Objective: The aim of the study is to evaluate the prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in an Intensive Care Unit (ICU) and its relationship with length of Intensive Care Unit stay, ventilator days and outcome.

Methods: Prospective, observational and descriptive study in an Intensive Care Unit. A total of 50 critically ill patients were included. All patients underwent determination of serum levels of 25 hydroxyvitamin D.

Results: Seventy-eight percent of the sample (36 patients) presented 25-hydroxyvitamin D deficiency, 16% (12 patients) insufficiency and only 6% (3 patients) had normal levels. No correlation was found between vitamin D levels and mortality, length of stay in the Intensive Care Unit and days of mechanical ventilation.

Conclusion: The prevalence of vitamin D deficiency is high in critically ill patients.

Key words: Vitamin D, critically ill.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una vitamina liposoluble, esteroidea, con funciones hormonales pleiotrópicas. Además de ser fundamental en el metabolismo del calcio y fósforo, cuya deficiencia condiciona ra-

quitismo y osteomalacia, regula el crecimiento y la diferenciación de células musculares lisas de los vasos sanguíneos, interviene en el control del sistema renina-angiotensina-aldosterona, favorece la secreción de insulina, regula la respuesta inmune al estimular la diferenciación del sistema monocitoma-crófago y el funcionamiento de las células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos.¹

La síntesis cutánea es la principal vía de aporte de la vitamina D, complementada en menor porcentaje por la dieta y los suplementos alimenticios. Su síntesis inicia con el paso de 25-hidroxivitamina a través del hígado, transformándose a 25 hidroxivitamina D [25(OH)D], que es transportada por la proteína ligando de vitamina D, para posteriormente tener una segunda hidroxilación a nivel renal, con-

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Profesor titular de Postgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Fecha de recepción: 21 de agosto 2012

Fecha de aceptación: 1 de octubre 2012

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinacritica>

virtiéndose en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Ésta circula en concentraciones picomolares y actúa en diversos órganos, principalmente en la mucosa intestinal donde estimula la absorción de calcio por los enterocitos.

Para su evaluación clínica se utiliza la determinación sérica de $25(\text{OH})\text{D}$ como marcador, debido a que este metabolito posee una vida media de aproximadamente 3 semanas y es estable. Para mantener las diferentes funciones se recomienda una concentración sérica de por lo menos 30 ng/mL, desarrollándose a partir de esta cifra diferentes puntos de corte para evaluar el diagnóstico de suficiencia, insuficiencia y deficiencia (cuadro I).^{2,3}

La deficiencia de $25(\text{OH})\text{D}$ tiene una alta prevalencia en la población general, en especial en el paciente críticamente enfermo, en el cual la prevalencia de la deficiencia de esta vitamina varía de 17 a 79%, lo que se ha asociado a incremento en la morbimortalidad, días de estancia hospitalaria y ventilación mecánica.⁴

El paciente grave tiene múltiples factores de riesgo para el desarrollo de deficiencia de vitamina D, entre los que destacan la estancia prolongada en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), la falta de exposición al sol, el estado nutricional deficiente, la disminución de la 1-alfa-hidroxilación durante el estrés, la respuesta inflamatoria y alteraciones en la albúmina sérica.⁵ Otros factores que incrementan el riesgo para hipovitaminosis D incluyen disminución de la síntesis cutánea (adultos mayores, raza), disminución de la absorción (cirugía bariátrica, gastrectomía, administración de anticonvulsivantes, síndrome de malabsorción), y de manera importante la obesidad, en la cual correlaciona la disminución de los niveles circulantes de $25(\text{OH})\text{D}$ con el porcentaje de grasa corporal.⁶

En nuestro medio no hay información relacionada con la deficiencia de vitamina D en el enfermo grave, por lo que el objetivo de este trabajo fue evaluar la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en una población de enfermos graves internados en una UTI y su correlación con la mortalidad, gravedad, días de estancia y de ventilación mecánica.

Cuadro I. Punto de corte para el diagnóstico de hipovitaminosis D.

	ng/mL	nmol/L
Suficiencia	> 30	> 75
Insuficiencia	21 - 29	52 - 73
Deficiencia	< 20	< 40

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo con base en un protocolo evaluado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Fundación Clínica Médica Sur, con el objetivo primario de evaluar la prevalencia de deficiencia de vitamina D y, como objetivos secundarios, su correlación con las escalas de gravedad (APACHE II) y de disfunción orgánica (SOFA), los días de estancia hospitalaria y de ventilación mecánica. Fueron incluidos 50 enfermos de ambos géneros, con patologías médicas y quirúrgicas, de todas las edades, a los cuales se les realizó determinación de $25(\text{OH})\text{D}$ durante las primeras 24 horas de su ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva.

Se solicitó autorización mediante consentimiento informado para la inclusión al estudio. Se obtuvieron datos demográficos (edad, género) y diagnóstico de ingreso. Se calculó a su ingreso el APACHE II y el SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*). Se cuantificaron los días de hospitalización, de ventilación mecánica y el desenlace al egreso (sobrevida o defunción).

Para la determinación de los niveles de vitamina D se empleó el equipo LIAISON 25 OH Vitamin D Assay, que consiste en un inmunoensayo competitivo directo por quimioluminiscencia, para la determinación cuantitativa del total de $25(\text{OH})\text{D}$ en suero o plasma. El LIAISON Analyzer calcula automáticamente la concentración de $25(\text{OH})\text{D}$ en la muestra que se expresa en ng/mL.

Las variables fueron sometidas a un análisis mediante estadística descriptiva. El análisis de los datos fue realizado con el sistema SPSS 15.0. Las variables discretas se expresaron en frecuencia y

Cuadro II. Características demográficas.

Variable	Total	Deficiencia	Insuficiencia	Suficiencia
Número	50 (100%)	39 (78%)	8 (16%)	3 (6%)
Vitamina D (ng/mL)	15.2	11.9	22.2	39.6
Edad	52.28	53.8	45.35	50.6
Género (H/M)	26/24	22/17	3/5	1/2
Albúmina (gr/dL)	3.2	3.2	3.07	3.2
APACHE II	14.5	14.9	13.1	12.3
SOFA	6.64	6.9	5.6	5
Días de VM	4	3.8	6.1	0
Días de hospitalización	17.9	19.3	16.1	5.3
Egreso (D/T/D)	35/6/9	26/6/7	6/0/2	3/0/0

H/M = hombre/mujer; APACHE II = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*; D/T/D = domicilio/traslado/defunción.

Cuadro III. Pruebas de chi cuadrada.

	Valor	gL	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. de Monte Carlo (bilateral)		Sig. de Monte Carlo (unilateral)			
				Sig.	Intervalo de confianza 95%		Sig.	Intervalo de confianza 95%	
					Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Chi cuadrada de Pearson	8.333 ^a	8	.402	.340 ^b	.209	.471			
Razón de verosimilitudes	10.77	8	.215	.280 ^b	.156	.404			
Estadístico exacto de Fisher	7.026			.360 ^b	.227	.493			
Asociación lineal por lineal	.001 ^c	1	.976	1.000 ^b	.942	1.000	.620 ^b	.485 .755	

a. Once casillas (73.3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .24.

b. Basada en 50 tablas muestreadas con la semilla de inicio 2000000.

c. El estadístico tipificado es -.030.

porcentaje, y las variables continuas, con media y desviación estándar. Para la evaluación estadística se utilizó la prueba de chi cuadrada de Pearson, razón de verosimilitudes y la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

La muestra incluida en el estudio fue de 50 enfermos. Las características demográficas se muestran en el *cuadro II*.

Los diagnósticos incluyeron patología neurológica en 24%, gastrointestinal en 22% y respiratoria en 14%. Setenta y ocho por ciento de la muestra (36 enfermos) presentó deficiencia de 25 hidroxivitamina D, 16% insuficiencia (12 enfermos) y sólo 6% (3 enfermos) tenía niveles normales de vitamina D.

No se encontró correlación ni significación estadística entre los diferentes niveles de vitamina D con el puntaje de APACHE II, SOFA, mortalidad, días de ventilación mecánica o días de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró una elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D en una cohorte de enfermos graves internados en la Unidad de Terapia Intensiva; sin embargo, no se encontró correlación con la mortalidad, los días de hospitalización y/o los días de ventilación mecánica. La población de nuestra muestra fue heterogénea (pacientes médicos y quirúrgicos), contando con sólo 50 pacientes, a diferencia del estudio de Venkatram,⁷ quien recientemente describió un estudio retrospectivo

con una cohorte de 523 pacientes, donde además de la elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D, demostró correlación de niveles menores a 10 ng/mL con la mortalidad, subgrupo en el cual la mortalidad predicha fue de 83.7%.

Se ha observado una elevada prevalencia de deficiencia subclínica de 25(OH)D, especialmente durante los meses de invierno. El presente estudio se realizó en los meses comprendidos a fines de invierno y primavera (de febrero a junio). Otros factores que pueden modificar sus niveles séricos son el tipo y frecuencia de exposición a radiación ultravioleta, la raza y el tipo de dieta.

Rimaniol⁸ evaluó con base en la descripción de un paciente adulto mayor grave en la Unidad de Terapia Intensiva con debilidad muscular e hipotonía, la presencia déficit de vitamina D3 y miopatía. En este caso, posterior a la administración de 50 mcg de colecalciferol por día durante dos meses, se presentó mejoría clínica. Concluyó la importancia de monitorizar a los pacientes geriátricos y de tener un alto índice de sospecha en el paciente crítico con sintomatología muscular sin causa evidente.

Nierman y Mechanick⁹ estudiaron la prevalencia de la hiperreabsorción ósea en el paciente crítico crónico, encontrando hasta en 42% de los pacientes deficiencia de vitamina D; Van Den Berghe¹⁰ describió que la reabsorción ósea se agrava durante la estancia en la Unidad de Terapia Intensiva y se relaciona también con su deficiencia.

Lucidarme¹¹ describió que la deficiencia de vitamina D es frecuente durante la estancia en la Unidad de Terapia Intensiva, hallazgo que correlacionó con lo repor-

Cuadro IV. 25 hidroxivitamina D/SOFA. Pruebas de chi cuadrada.

	Valor	gL	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. de Monte Carlo (bilateral)			Sig. de Monte Carlo (unilateral)		
				Sig.	Intervalo de confianza 95%		Sig.	Intervalo de confianza 95%	
					Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Chi cuadrada de Pearson	12.702 ^a	12	.391	.460 ^b	.322	.598			
Razón de verosimilitudes	14.543	12	.267	.380 ^b	.245	.515			
Estadístico exacto de Fischer	11.197			.420 ^b	.283	.557			
Asociación lineal por lineal	1.210 ^c	1	.271	.360 ^b	.227	.493	.200 ^b	.089	.311
N de casos válidos	50								

a. Diecisiete casillas (81.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima es .24.

b. Basada en 50 tablas muestreadas con la semilla de inicio 1502173562.

c. El estadístico tipificado es -1.100.

tado por Jenge¹² y Lee,^{13,14} quienes describieron una elevada prevalencia de deficiencia de 25(OH)D, que puede llegar a ser de 79%, lo que nos habla de resultados semejantes a los encontrados en este estudio.

McKinney¹⁵ realizó un estudio retrospectivo con 136 pacientes internados en la Unidad de Terapia Intensiva, de los cuales 38% presentaron deficiencia de vitamina D. Esta investigación demostró que los pacientes con mayor sobrevida tenían una menor deficiencia de vitamina D, comparados con los no sobrevivientes (28 *versus* 53%). La estancia en la Unidad de Terapia Intensiva fue mayor de tres días en 29%, en los pacientes con niveles normales de vitamina D, y en 58% en aquéllos con deficiencia de vitamina D. Esta diferencia fue altamente significativa, además de que el riesgo de muerte fue mayor en los pacientes con deficiencia de vitamina D, con un riesgo relativo de 1,81.

Krishnan¹⁶ evaluó los niveles séricos de 25(OH)D posteriores a la reanimación con líquidos. Sus resultados mostraron una reducción posterior a una carga de volumen de hasta 35% de 25(OH)D (59 + 16 a 38 + 14 nmol/L, $p < 0.0001$) y una reducción de 45% de la 1-alfa-25(OH)2D3 (99 + 40 a 54 + 22 pmol/L, $p < 0.0001$). Concluyó que la hemodilución disminuye significativamente los niveles séricos de los metabolitos de la vitamina D, con una recuperación completa a 24 horas de la misma. Hubo resultados de relevancia al evaluar la deficiencia de esta vitamina, posterior a reanimación en los enfermos graves.

Braun¹⁷ demostró que la deficiencia de 25(OH)D antes de la admisión al hospital es un predictor sig-

nificativo de mortalidad y de hemocultivos positivos en el paciente críticamente enfermo.

Para evaluar la necesidad de suplementar con vitamina D y corregir sus niveles séricos en los enfermos internados en las Unidades de Terapia Intensiva, Amrein¹⁸ realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, donde administró una dosis de 540,000 UI de colecalciferol (correspondiente a 13.5 miligramos) por vía digestiva en el paciente crítico, logrando corregir el déficit sin observar efectos adversos. Lee¹⁹ evaluó las pautas de suplementación convencional, documentando su fracaso para corregir el déficit de vitamina D, por lo que sugiere que se debe continuar sobre esta línea de investigación para evaluar la eficacia y seguridad de un régimen con altas dosis en el paciente crítico, determinando el impacto de esta medida terapéutica en la morbimortalidad.

CONCLUSIONES

Es importante resaltar que este es el primer estudio en una cohorte de pacientes graves realizado en México, en donde se demostró la elevada prevalencia de la deficiencia de la vitamina D, lo que correlaciona con los hallazgos de otros estudios. A pesar de las limitaciones y debilidad del estudio en cuanto al tamaño de la muestra y su heterogeneidad, los resultados pueden servir de base para futuras investigaciones que evalúen, además de la prevalencia, otras cuestiones como la suplementación de la vitamina D en el enfermo grave y el impacto de ésta en la evolución y mortalidad del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics & Molecular Biology* 2006; 92: 4-8.
2. Bickle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
3. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716.
4. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency; a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-1086.
5. Krishnan A, Ochola J, Venkatesh B. Vitamin D in Critical Illness. In: Vincent JL, ed. Yearbook of intensive care and emergency medicine. Germany: Springer-Verlag; 2010: 273-281.
6. Goldner WS, Stoner JA, McBride C. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes Surg* 2008;18:145-150.
7. Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M, Salako A, Patel M, Díaz FG. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the Medical Intensive Care Unit. *Crit Care* 2011;15:R292.
8. Rimaniol JM, Authier J, Chariot P. Muscle weakness in intensive care patients: Initial manifestation of vitamin D deficiency. *Intensive Care Med* 1994;20:591-592.
9. Nierman DM, Mechanick JI. Bone Hyperresorption is prevalent in chronically ill patients. *Chest* 1998;114:1122-1128.
10. Van der Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcw L, Bouillon R. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4623-4632.
11. 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;36:1609-1611.
12. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR. Alterations in vitamin D status and antimicrobial peptide levels in patients in the Intensive Care Unit with sepsis. *J Transl Med* 2009;7:28.
13. 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;35:2028-2032.
14. Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1912-1914.
15. McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris A. Relationship between vitamin D status and ICU Outcomes in veterans. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12: 208-211.
16. Krishnan A, Ochola J, Mundy J, Jones M, Kruger P, Duncan E. Acute fluid shifts influence the assessment of serum vitamin D status in critically ill patients. *Crit Care* 2010;14:R216.
17. Braun A, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Liu Y, Giovannucci E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 2011;39:671-677.
18. Amrein K, Sourij H, Wagner G, Holl A, Pieber TR, Smolle KH. 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:R014.
19. Lee P. How deficient are vitamin D deficient critically ill patients? *Crit Care* 2011;15:154.

Correspondencia:
 Dr. Raúl Carrillo Esper
 Unidad de Terapia Intensiva
 Fundación Clínica Médica Sur