

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OPTAR EL TITULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MEDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTENSIVA**

**Déficit de vitamina D como factor pronóstico de mortalidad en pacientes
con shock séptico**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

Murga Quezada, Darwin Smith

Asesor:

Arroyo Sánchez, Abel Salvador

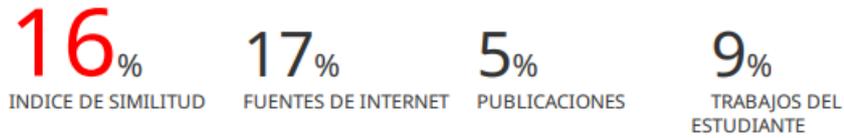
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6022-6894>

TRUJILLO – PERU

2024

Déficit de vitamina D como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con shock séptico

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	6%
2	www.medigraphic.com Fuente de Internet	4%
3	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	3%
4	es.slideshare.net Fuente de Internet	1%
5	dokumen.pub Fuente de Internet	1%
6	www.elsevier.es Fuente de Internet	1%
7	Submitted to Universidad Internacional Isabel I de Castilla Trabajo del estudiante	1%
8	revistanutricionclinicametabolismo.org Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

Declaración de originalidad

Yo, Abel Salvador Arroyo Sanchez, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado "Déficit de vitamina D como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con shock séptico", autor Darwin Smith Murga Quezada, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 16%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 28 de octubre del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, "**Déficit de vitamina D como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con shock séptico**", y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 29 de Octubre del 2024



FIRMA DEL ASESOR
ABEL SALVADOR ARROYO SANCHEZ
DNI: 18212087
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6022-6894>
ID UPAO: 000049430



FIRMA DEL AUTOR
DARWIN SMITH MURGA QUEZADA
DNI:70791137

I. DATOS GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Déficit de vitamina D como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con shock séptico.

2. LINEA DE INVESTIGACION:

Educación en ciencias de la salud.

3. TIPO DE INVESTIGACION:

3.1 De acuerdo a la orientación o finalidad: Básica

3.2 De acuerdo a la técnica de contrastación: Observacional

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Unidad de Segunda Especialidad - Facultad de Medicina Humana

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1 Autor: Murga Quezada, Darwin Smith.

5.2 Asesor: Arroyo Sánchez, Abel Salvador.

6. INSTITUCION Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

6.1. Institución: Hospital Víctor Lazarte Echeagaray

6.2. Lugar: Distrito de Trujillo; provincia de Trujillo; departamento de La Libertad.

7. DURACION

7.1. Fecha de Inicio: 01 de enero del 2024

7.2. Fecha de Término: 30 de noviembre del 2024

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

Este estudio de cohorte prospectivo, observacional y analítico tiene como propósito evaluar la capacidad de los niveles de vitamina D para predecir la mortalidad en pacientes con shock séptico ingresados en la UCI del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, en Trujillo. La investigación incluirá a dos grupos de 30 pacientes mayores de 18 años, admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital entre agosto y diciembre de 2023, tras la firma del consentimiento informado. Se medirá la vitamina D en niveles deficientes (<20 ng/mL) y suficientes (>20 ng/mL), conforme a los criterios de inclusión. Los datos serán recopilados en una ficha diseñada por el autor, basada en los objetivos del estudio, y se analizarán con el software SPSS 25. Para evaluar la relación entre el déficit de vitamina D y la mortalidad en los primeros 30 días en pacientes con shock séptico, se utilizará la prueba de Chi², considerando un nivel de significancia del 5% ($P < 0.05$ indicará una diferencia significativa). Además, se calculará el riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza del 95%.

Palabras claves: Vitamina D, sepsis, shock séptico, mortalidad.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Múltiples investigaciones globales sobre los niveles de vitamina D, revelando que la deficiencia de esta vitamina es frecuente en muchas regiones, especialmente en países en desarrollo y en poblaciones vulnerables como recién nacidos, mujeres embarazadas y pacientes en cuidados intensivos. La deficiencia de vitamina D afecta entre el 25% y el 35% de la población general, y en pacientes críticos puede variar entre el 17% y el 79%, asociándose con una mayor morbilidad, mortalidad, estancias hospitalarias más largas y la necesidad de ventilación mecánica.^{3,4}

A nivel global, no hay un consenso claro sobre las concentraciones óptimas de vitamina D, aunque se estima que un 25% de la población mundial presenta insuficiencia. En Europa, la carencia de vitamina D es

más común en el sur y el este del continente. Del mismo modo, países como India, Irán y Turquía presentan altos índices de deficiencia en lactantes y mujeres embarazadas.

En Perú, los estudios sobre vitamina D son limitados y han abordado mayormente a poblaciones como mujeres posmenopáusicas o adolescentes. En pacientes críticos, la sepsis, una condición con alta mortalidad, afecta a 31 millones de personas globalmente, causando 6 millones de muertes, principalmente en países de bajos ingresos. En Perú, la causa principal de fallecimientos en la UCI es el shock séptico.^{9,10,11, 23}

El tratamiento temprano de la sepsis, que incluye antimicrobianos y reanimación, es esencial para mejorar la supervivencia. La identificación de factores asociados con mortalidad podría ayudar a implementar intervenciones más efectivas y reducir las tasas de mortalidad en estos pacientes.¹²⁻¹⁷

En el hospital de ESSALUD Víctor Lazarte Echeagaray de Trujillo, el 50% de las atenciones en cuidados intensivos son por shock séptico. La mortalidad y estancia hospitalaria se asocian a varios factores, entre ellos el déficit nutricional, la identificación de estos factores, y el tratamiento temprano mejora significativamente la supervivencia.²⁵ Al ser parte de las intervenciones la nutrición, es de vital importancia en considerar el rol que juega en estos pacientes gravemente enfermos el déficit de la vitamina D.

ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Es el Déficit de vitamina D al ingreso a UCI un factor de pronóstico de mortalidad en pacientes con shock séptico en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de la ciudad de Trujillo en el periodo de agosto 2023 a diciembre 2023?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

En estudios observacionales sobre pacientes en estado crítico, a menudo se han descubierto niveles séricos bajos, pero no se ha demostrado su relación con la muerte y peores resultados. Aún no se conoce el perfil farmacocinético de la suplementación con vitamina D y no se ha

establecido la mejor línea de actuación, por lo que actualmente se hace hincapié en los estudios de intervención.

La cuestión sigue siendo: ¿Cómo impacta esta deficiencia en los resultados clínicos? En 2012, Zittermann y colaboradores publicaron un amplio metaanálisis que incluyó cerca de 60,000 pacientes. Esta revisión sistemática evaluó estudios de cohortes prospectivos con seguimientos que iban desde años hasta décadas, confirmando que los niveles óptimos de 25(OH)D para una mayor supervivencia global estaban entre 28 y 35 ng/mL. Los niveles bajos se asociaron con un aumento en la mortalidad general (Riesgo Relativo [RR]: 0.71; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.50-0.91) y una mayor frecuencia de complicaciones infecciosas.²⁶

En un estudio retrospectivo en un único centro de atención terciaria en Graz, Austria, se incluyeron 655 pacientes críticos, tanto quirúrgicos como no quirúrgicos, con niveles de 25(OH)D disponibles, hospitalizados entre septiembre de 2008 y mayo de 2010. Los valores de VD se clasificaron en bajos (<20 ng/mL), insuficiencia (≥ 20 y <30 ng/mL) y normal (>30 ng/mL). Se encontró que el 60.2% de los pacientes tenía niveles de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL. La mortalidad ajustada fue significativamente mayor en aquellos con deficiencia de vitamina D (HR 2.05, IC 95%: 1.31 a 3.22) y en aquellos con insuficiencia (HR 1.92, IC 95%: 1.21 a 3.06), lo que indica que los niveles adecuados de 25(OH)D se asocian con una mejor supervivencia (P=0.034).²⁷

Otro artículo revisó retrospectivamente a 24,094 pacientes adultos en UCI entre 1993 y 2011, encontrando una relación en forma de U entre los niveles de 25(OH)D y la mortalidad a 90 días. Los pacientes con niveles de 25(OH)D menores a 10 ng/mL tenían un riesgo de mortalidad 2.01 veces mayor (IC 95%: 1.68-2.40), mientras que aquellos con niveles superiores a 70 ng/mL también mostraban un incremento en el riesgo de mortalidad (RR 1.69, IC 95%: 1.09-2.61).²⁹

Un estudio transversal de Mohsen Arabi y su equipo, con 69 pacientes durante 12 meses, mostró que la prevalencia de lesión renal aguda (AKI) era del 46% en pacientes con vitamina D3 <20 ng/mL, 28% en aquellos con 20-50 ng/mL, y 23% en los que tenían >50 ng/mL, revelando una relación significativa entre AKI y los niveles de vitamina D (P = 0.011).

También se hallaron asociación entre niveles bajos de VD3 y la mortalidad (P = 0.042), ingreso en UCI (P = 0.024) y la duración de la estancia hospitalaria (P = 0.027).³⁰

Gomes et al. encontraron una fuerte correlación entre la concentración de 25(OH)D, especialmente cuando era menor a 12 ng/mL, y el Índice de Comorbilidad de Charlson, ajustado por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) (OR 1.59 IC 95%: 1.10-2.34). Sin embargo, no se observó una relación clara con la mortalidad ni con la duración de la ventilación mecánica. Esto sugiere que la insuficiencia de VD es común en pacientes de UCI, pero aún falta evidencia sobre los beneficios de la suplementación con vitamina D.³¹

El estudio VITdAL-ICU, el ensayo aleatorizado más grande hasta la fecha, evaluó el impacto de dosis altas de la vitamina D3 en el tiempo de permanencia en el hospital de pacientes críticos con niveles bajos de vitamina D, sin encontrar efectos significativos sobre la mortalidad en su análisis primario, aunque el análisis secundario mostró mejoras en las personas con deficiencia grave (25(OH)D <12 ng/mL).³²

A pesar de estos resultados, los datos son complejos, y varios estudios observacionales recientes no han encontrado una asociación clara entre los niveles de 25(OH)D y resultados clínicos importantes en la UCI, como mortalidad o infecciones, o no han demostrado una relación significativa en análisis multivariados.³³⁻³⁶

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

Actualmente, para mantener un estado de salud óptimo y una respuesta inmunológica eficaz frente a virus, bacterias y hongos, es fundamental asegurar niveles adecuados de nutrientes, especialmente la vitamina D. Diversos factores, como la reducción de la exposición solar, el uso frecuente de protector solar, el aumento del índice de masa corporal (IMC), la disminución de la actividad física y las bajas condiciones socioeconómicas, contribuyen a la disminución de los niveles de vitamina D en la población. Esta deficiencia nutricional es particularmente preocupante en pacientes críticos, como aquellos que padecen sepsis y

shock séptico, quienes tienen un riesgo elevado de disfunción orgánica múltiple y mortalidad.

La falta de VD es muy común en pacientes en estado crítico y se relaciona con resultados clínicos desfavorables. Numerosos estudios sugieren que la evolución de estos pacientes podría ser distinta si se realiza un dosaje inicial de vitamina D al ingreso y una suplementación rápida en aquellos con deficiencia, como coadyuvante en el manejo global de la sepsis. Este enfoque podría mejorar los desenlaces clínicos y reducir la morbimortalidad en pacientes críticos.

A nivel mundial, aunque los niveles de vitamina D han permanecido relativamente estables, la suplementación y el enriquecimiento de la dieta han tenido efectos positivos en varias poblaciones. Sin embargo, las tendencias hacia el aumento del IMC y la disminución de la actividad física pueden estar reduciendo los niveles de vitamina D, lo que incrementa la vulnerabilidad a diversas patologías.

El impacto potencial de la hipovitaminosis D en el desarrollo y la gravedad del shock séptico sigue siendo motivo de debate. Este proyecto busca generar información valiosa en el contexto local, lo que permitirá fundamentar futuros programas, protocolos y estrategias de suplementación de vitamina D. Dichas intervenciones no solo beneficiarían a los grupos de riesgo en la población general, sino también a los pacientes gravemente enfermos con patologías de alta mortalidad como el shock séptico. Los hallazgos de este estudio podrían ser un avance crucial para optimizar los estándares de tratamiento y disminuir la mortalidad en pacientes en estado crítico.

5. OBJETIVOS

Objetivo General:

Evaluar la utilidad diagnóstica de los niveles de vitamina D, como factor pronóstico-predictivo de mortalidad en pacientes con Shock séptico ingresados a UCI en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de la ciudad de Trujillo.

Objetivos Específicos:

- Identificar la prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes en el ingreso a UCI.
- Determinar la mortalidad de los pacientes con shock séptico que presentaron déficit de vitamina D en el ingreso.
- Estimar la asociación entre déficit de vitamina D en el ingreso a UCI y mortalidad en pacientes con Shock séptico.

6. MARCO TEORICO

La vitamina D es un derivado estructural de un esteroide, clasificada como un esteroide seco debido a que uno de sus cuatro anillos está fragmentado. La estructura de la VD incluye tres anillos cerrados denominados A, C y D, junto con una apertura en el anillo B entre los carbonos 9 y 10. Existen dos variantes principales: la vitamina D₂, o ergocalciferol, y la D₃. Ambas se distinguen por particularidades en sus cadenas laterales, aunque muestran características comunes tanto en su procesamiento metabólico como en las funciones que cumplen dentro del cuerpo.³⁷

La vitamina D es una hormona de tipo esteroideo que juega un papel crucial en la absorción de calcio en el intestino y en la regulación del equilibrio del calcio en el cuerpo. Su forma principal en la circulación es la 25-hidroxivitamina D (25(OH)-D), la cual es el indicador más fiable para detectar una deficiencia potencial o existente de esta vitamina, ya que sus niveles en suero y plasma reflejan las reservas corporales. En el contexto de infecciones graves como la sepsis, su función más relevante es la estimulación de la diferenciación de los monocitos y macrófagos. Niveles insuficientes de vitamina D pueden llevar a una disfunción del sistema inmune.³⁹

Entre sus funciones se incluye la promoción de la producción de péptidos antimicrobianos, que son elementos del sistema inmunológico innato y ofrecen una amplia protección contra bacterias, virus y hongos, como la catelicidina y la betadefensina. Estos péptidos se localizan en las superficies mucosas y epiteliales.⁴⁰

La deficiencia de vitamina D contribuye a un estado de inflamación en la enfermedad, interfiriendo en la negativa del factor nuclear K-B, lo cual disminuye la generación de IL-10 y eleva las concentraciones de IL-12, IL-6, TNF- α y INF-gamma.⁴¹

Hay debate acerca del umbral que se debe utilizar para determinar el estado de vitamina D según los niveles de 25(OH) D.

Las principales diferencias entre el Institute of Medicine (IOM) y la Endocrine Society se centran en los puntos de corte para la salud general. Las recomendaciones del IOM están orientadas a asegurar la salud ósea y sugieren que no hay suficiente evidencia para respaldar los beneficios potenciales de la vitamina D que no sean en el sistema esquelético. En cambio, Según la Endocrine Society, contar con niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) en suero superiores a 30 ng/mL ofrece mayores beneficios para la salud en comparación con mantenerlos en 20 ng/mL. De igual manera, la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) sugiere que los niveles óptimos de vitamina D deben encontrarse entre 30 y 75 ng/mL, y señala que valores por debajo de 20 ng/mL son claramente inadecuados.⁴⁵

La vitamina D ejerce diversos efectos en las células del sistema inmunitario. Actúa inhibiendo la multiplicación de las células B, lo que bloquea su diferenciación y reduce la producción de inmunoglobulinas. También restringe la proliferación de células T, promoviendo un cambio de su perfil funcional de TH1 a TH2. Durante la maduración de las células T, la vitamina D dirige su desarrollo desde el fenotipo inflamatorio TH17 hacia la generación de células T reguladoras. Este proceso disminuye la producción de citoquinas inflamatorias, como IL-17 e IL-21, y favorece la producción de citoquinas antiinflamatorias como IL-10. Además, la vitamina D influye en la función de monocitos y células dendríticas, suprime la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y TNF, y limita tanto la diferenciación como la maduración de las células dendríticas, manteniéndolas en un estado inmaduro caracterizado por una menor expresión de moléculas del MHC de clase II, moléculas coestimuladoras e IL-12.⁴⁷⁻⁴⁸

El sistema inmunitario innato tiene la función de detectar de manera rápida a los organismos invasores y de activar defensas tanto humorales como celulares, con el fin de controlar, neutralizar y eliminar patógenos dañinos. Estos patógenos son identificados mediante patrones moleculares específicos y bien conservados, conocidos como PAMP, los cuales se unen a receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) presentes en las células del sistema inmunitario. Los monocitos, además de neutrófilos, actúan como barrera y poseen actividad contra patógenos.⁴⁷

La sepsis es una respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por una infección y, en sus fases más severas, puede llevar a disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión. Esta reacción involucra dos o más de los siguientes signos: fiebre o disminución de temperatura, aumento de la frecuencia cardíaca, respiración acelerada o bajo nivel de dióxido de carbono, aumento o disminución de leucocitos, o un porcentaje superior al 10% de neutrófilos inmaduros. Se considera una condición potencialmente mortal debido a la reacción descontrolada frente al patógeno. La sepsis puede ser originada por diferentes microorganismos, como bacterias, hongos, virus o parásitos, y su gravedad depende de factores del huésped, el microorganismo causante y el entorno clínico.⁴⁹⁻

50

Se presenta con una infección que puede ser confirmada o sospechada y/o un deterioro significativo del estado mental, la sepsis.⁵¹

Una variante específica de lo anterior, es el shock séptico, caracterizado por tres elementos clave: alteraciones en la circulación, profundas disfunciones a nivel celular y metabólico, y un riesgo de mortalidad considerablemente mayor que en la sepsis no complicada. Para diagnosticar el shock séptico, es crucial evaluar aspectos como la microcirculación, hipotensión persistente, la necesidad de vasopresores para mantener la presión arterial y/o un incremento en los niveles de lactato en sangre.^{50,52}

La alteración en la oxigenación de los tejidos es lo que explica la falla multiorgánica que se presenta en estos casos.⁵³

Investigaciones observacionales en pacientes adultos en estado crítico han registrado un déficit de VD de aproximadamente el 50%.⁵⁴

La falta de vitamina D se ha asociado con diversas condiciones de salud frecuentemente presentes en pacientes críticos, incluyendo el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el desarrollo y avance de la sepsis, el fallo multiorgánico y alteraciones metabólicas. En pacientes adultos hospitalizados, niveles reducidos de vitamina D representan un importante indicador de disfunción orgánica, sepsis, infecciones en la sangre y un aumento en la mortalidad.⁵⁵⁻⁵⁶

Parekh y su equipo realizaron un estudio en 61 personas con sepsis y sepsis grave de dos hospitales del Reino Unido, además de incluir a 20 individuos sanos como grupo de control. Para investigar la relación causal, realizaron estudios en modelos de ratones con ligadura y punción cecal y también administraron lipopolisacáridos de manera intratraqueal en ratones, tanto con niveles normales como con deficiencia de vitamina D. Los resultados mostraron que los pacientes con sepsis grave presentaban niveles significativamente más bajos de 25-hidroxivitamina D3 en comparación con aquellos con sepsis leve y con los individuos sanos de edad similar (15.7 vs. 49.5 vs. 66.5 nmol/L; $p = 0.0001$). También se encontró que las concentraciones de 25-hidroxivitamina D3 eran considerablemente más bajas en pacientes con cultivos microbiológicos positivos frente a aquellos con cultivos negativos ($p = 0.0023$) y en quienes fallecieron dentro de los 30 días de su ingreso hospitalario ($p = 0.025$). En los modelos de ratones, la deficiencia de vitamina D se asoció con un aumento en la cantidad de cultivos bacterianos en el peritoneo ($p = 0.037$), el sistema general ($p = 0.019$) y en el lavado broncoalveolar ($p = 0.011$), lo que se vinculó con una reducción en la expresión del péptido antimicrobiano catelicidina y con indicios de un defecto en la fagocitosis de macrófagos ($p = 0.029$). La deficiencia de vitamina D es común en casos de sepsis grave y parece jugar un rol en la progresión de la enfermedad en modelos de ratones clínicamente relevantes, por lo que es importante considerar estrategias para corregir esta deficiencia en pacientes sépticos.⁵⁷

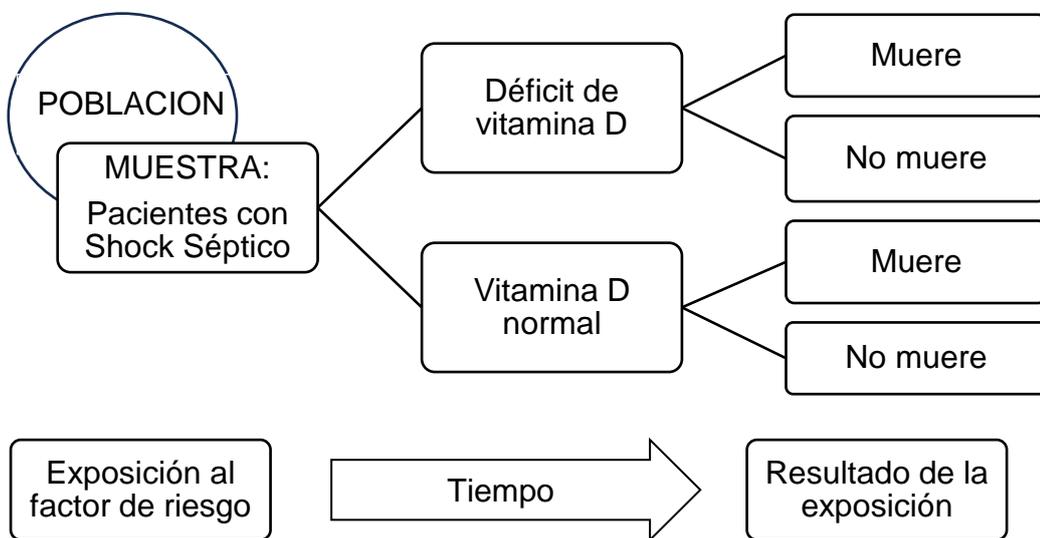
7. HIPOTESIS

Ha: El Déficit de vitamina D a la admisión en UCI es pronóstico de mortalidad en pacientes shock séptico.

Ho: El Déficit de vitamina D a la admisión en UCI no es pronóstico de mortalidad en pacientes shock séptico.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

a. Diseño de estudio: Diseño observacional, prospectivo, analítico de cohortes.



b. Población, muestra y muestreo:

Población

Pacientes con edad de 18 años a más ingresados en el servicio de Cuidados Intensivos del hospital Víctor Lazarte Echeagaray en Trujillo, con diagnóstico de shock séptico durante el periodo de agosto 2023 a diciembre 2023, habiendo firmado previamente el consentimiento informado y cumpliendo con los criterios de selección establecidos:

Criterios de inclusión

Adultos mayores de 18 años, ingresados en la UCI del Hospital Víctor Lazarte Echegaray con diagnóstico de shock séptico, durante el período de agosto a diciembre de 2023, y registrados con historias clínicas que proporcionen información completa.

Criterios de exclusión

Se excluirán a:

- Pacientes adultos mayores con enfermedades de origen no infeccioso.
- Pacientes en estado de gestación.
- Pacientes con problemas de mala absorción (incluyendo aquellos que han pasado por gastrectomía, cirugía bariátrica o tienen enfermedades inflamatorias intestinales).
- Pacientes con diagnósticos de hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia renal crónica o enfermedades granulomatosas.
- Pacientes que están bajo tratamiento con antiepilépticos, antirretrovirales, vitamina D, o con medicamentos que afectan el metabolismo óseo (como los bifosfonatos).
- Pacientes cuya historia clínica presente información incompleta.

Diseño muestral y selección de la muestra

Muestra

La muestra es de tipo probabilístico.

Tamaño muestral

Para calcular el tamaño de la muestra, se aplicará la fórmula de muestreo teniendo en cuenta un nivel de confianza del 95%:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2(p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2))}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

- n = tamaño de la muestra.
- P1 = 0,42 Proporción de pacientes con shock séptico y con déficit de vitamina D que fallecieron a los 30 días.¹⁴

- $P2 = 0,12$ Proporción de pacientes con shock séptico y sin déficit de vitamina D que fallecieron a los 30 días.¹⁴
- $Z_{\alpha/2}$ es el valor crítico de la distribución normal estándar para un nivel de confianza α . Para un nivel de confianza del 95%, $Z_{\alpha/2}=1.96$
- Z_{β} es el valor crítico para el poder del estudio. Un poder del 80% es común, lo que corresponde a $Z_{\beta}=0.84$

Utilizando la fórmula para hallar el tamaño muestral en un estudio descriptivo, con una confiabilidad del 95%, se considerará una muestra de 41 pacientes que ingresan UCI con shock séptico.

El tamaño de muestra necesario para el estudio, por grupo es de:

- 30 pacientes que ingresan a UCI con shock séptico, con bajo nivel de vitamina D que fallecieron a los 30 días.
- 30 personas que ingresan a UCI con shock séptico, sin déficit de vitamina D que fallecieron a los 30 días.

c. Definición operacional de variables:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	INDICADOR	INDICE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Déficit de vitamina D	Concentración sérica disminuida de vitamina D	CSD:12-20 ng/mL CSD: >20 ng/mL	Insuficiente Suficiente	Cualitativa	Ordinal
Mortalidad de pacientes con shock séptico	Cociente entre el número de muertos por shock séptico observados hasta los 30 días del ingreso Sobre el total de pacientes con shock séptico	Fallecido a los 28 días del ingreso a uci (si) No fallecido a los 30 días del ingreso a uci (no)		Categoría	Nominal

d. Procedimientos y Técnicas:

Se solicitará permiso a la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación y al director ejecutivo del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray para comenzar la recolección de muestras. La información de los pacientes se registrará en fichas de recolección de datos, utilizando una hoja preparada previamente que se encuentra en el Anexo N° 1.

Se incluirán todos los pacientes mayores de 18 años que ingresen a UCI. Si en alguna historia clínica faltan datos necesarios para determinar algún criterio de inclusión o exclusión, se contactará con el paciente y/o sus familiares para obtener dicha información. Si no es posible obtenerla, esos casos serán excluidos del estudio.

e. Plan de análisis de datos

La información se registrará en una hoja de recolección diseñada por el autor, basada en los objetivos establecidos, y será analizada utilizando el software SPSS versión 25.

- **Estadística Descriptiva:** Los resultados serán presentados en tablas de doble entrada que mostrarán tanto valores absolutos como porcentuales. Para las variables cuantitativas se calcularán medias y desviaciones estándar, mientras que las variables cualitativas se expresarán en porcentajes. La organización de los datos se hará a través de una tabla tetracórica, que incluirá los registros de pacientes con shock séptico entre agosto y diciembre de 2023. Esta tabla permitirá la comparación entre pacientes que sobrevivieron a los 30 días y aquellos que no lo hicieron, teniendo en cuenta si presentaban déficit de vitamina D en el mismo periodo.
- **Estadística Inferencial:** La información recolectada se analizará mediante la prueba Chi χ^2 para evaluar la relación entre la deficiencia de vitamina D y la mortalidad en los primeros 30 días relacionada con el shock séptico. Se considerará significativo un nivel de $p < 0.05$. Adicionalmente, se empleará el Riesgo Relativo (RR) con su intervalo de confianza al 95% para medir la fuerza de dicha asociación.

PACIENTES CON SHOCK SEPTICO	SOBREVIVIENTES	NO SOBREVIVIENTES	TOTAL
DEFICIT DE VITAMINA D	a	b	a+b
NO DEFICIT DE VITAMINA D	c	b	c+d
TOTAL	a+c	b+d	a+b+c+d

Formula del riesgo relativo:

$$RR = \frac{\text{Incidencia en el grupo expuesto}}{\text{Incidencia en el grupo no expuesto}}$$

Donde:

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

- a = número de personas expuestas que desarrollaron la enfermedad.
- b = número de personas expuestas que no desarrollaron la enfermedad.
- c = número de personas no expuestas que desarrollaron la enfermedad.
- d = número de personas no expuestas que no desarrollaron la enfermedad.

Interpretación del RR:

- Si $RR=1$: No hay diferencia en el riesgo entre los grupos.
- Si $RR > 1$: El grupo expuesto tiene mayor riesgo.
- Si $RR < 1$: El grupo expuesto tiene menor riesgo (posible efecto protector).

f. Aspectos éticos:

Este estudio contará con la aprobación del comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte Echegaray y de la Universidad Privada Antenor Orrego, Escuela de Postgrado. Además, se cumplirán las disposiciones establecidas en los Artículos N°42, N°46 y N°48 del código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú. Se garantizará la privacidad de los participantes, asegurándoles que sus respuestas no serán asociadas a su identidad y que los resultados no serán utilizados en su contra.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

ACTIVIDADES	2024										
	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N
Recolección Bibliográfica	X	X									
Elaboración y presentación de Proyecto		X	X	X							
Corrección del proyecto					X	X	X	X			
Recolección de datos									X	X	
Procesamiento y Análisis de datos											X
Elaboración del Informe final											X
Sustentación del informe.											X

10. PRESUPUESTO DETALLADO

CÓD. DE PARTIDA	DENOMINACIÓN DE LA PARTIDA	PRECIO UNIT. (S/)	MONTO (S/)
2	GASTOS PRESUPUESTARIOS		S/ 693.00
2.3.1	Compra de bienes		S/ 33.00
2.3.15.1	Materiales de escritorio		S/ 33.00
2.3.1 5.1 2	Papelería en general, útiles y materiales de oficina		
	1 Millar de papel bond Atlas 75 g A4	S/ 24.00	S/ 24.00
	4 Bolígrafos	S/ 0.5	S/ 2.00
	4 Folders Manila A4	S/ 0.5	S/ 2.00
	8 Cartulinas	S/ 0.5	S/ 4.00
	1 Corrector de tinta	S/ 1.0	S/ 1.00
2.3.2	CONTRATACIÓN DE SERVICIOS		S/ 660.00
2.3.2 1	Viajes		S/ 100.00
2.3.2 1.2 1	Pasajes y gastos de transporte		
	10 servicios de taxi	S/ 3.00	S/ 30.00
	100 servicios interurbano	S/ 0.70	S/ 70.00
2.3.2 2	Servicios básicos, comunicaciones, publicidad y difusión		S/ 295.00
2.3.2 2.2	Servicios de telefonía e internet		
2.3.2 2.2 1	Servicio de telefonía móvil		
	500 llamadas – 1 minuto c/u	S/ 0.49	S/ 245.00
2.3.2 2.2 3	Servicio de Internet		
	50 horas – alquiler de cabinas de Internet	S/ 1.00	S/ 50.00
2.3.2 7	Servicios profesionales y técnicos		S/ 265.00
TOTAL			S/ 1,353.00

11. BIBLIOGRAFIA

1. Lips P, de Jongh RT, van Schoor NM. Trends in Vitamin D Status Around the World. *JBMR Plus*. 2021 Nov 30;5(12):e10585. doi: 10.1002/jbm4.10585. PMID: 34950837; PMCID: PMC8674774
2. Amrein, Karin et al. "Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide." *European journal of clinical nutrition* vol. 74,11 (2020): 1498-1513. doi:10.1038/s41430-020-0558-y
3. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency; a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-1086.
4. 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.
5. Langlois, Pascal L et al. "Vitamin D in the ICU: More sun for critically ill adult patients?." *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* vol. 61 (2019): 173-178. doi:10.1016/j.nut.2018.11.001
6. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. [published correction appears in *Osteoporos Int*. 2009 Nov;20(11):1821]. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1807-20.
7. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014;111(1):23-45.
8. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Biancho ML et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(4):P23-P54.
9. Arabi A, El Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence risk factors and outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(10):550-61.
10. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1430(1):44-79.

11. Bikle DD, Schwartz J. Vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:317.
12. Jiménez Perez Christina Adrián, Carrillo Córdoba Jorge Raúl CER. Prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en pacientes con sepsis y choque séptico en un hospital de tercer nivel. 2018;32(3):126-130.
13. Paradis RT, Martínez SF, Rodríguez IR, Manuel V, Nava S, Quintanilla LB, et al. Utilidad de las escalas APACHE II, SOFA, PCR y VSG al ingreso a la UCI como predictores de deficiencia de vitamina D. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int*. 2016;30(2):111-118.
14. López MHA, Razcón EA, Barrientos QL, et al. Estatus de la vitamina D en sepsis en la Unidad Cuidados Intensivos Adultos. *Med Crit*. 2021;35(2):65-78. doi:10.35366/99526.
15. Sotelo W, Calvo A. Niveles de vitamina D en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis primaria. *Rev Medica Hered*. Enero de 2011;22(1):10-4.
16. Pajuelo R J, Bernui L I, Sánchez G J, Agüero Z R, Miranda C M, Estrada A B, et al. Deficiencia de la vitamina D en mujeres adolescentes con obesidad. *An Fac Med*. Enero de 2016;77(1):15-9.
17. Luque Jc. FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE VITAMINA D BAJA EN ADULTOS MAYORES ATENDIDOS AMBULATORIAMENTE EN UNA CLÍNICA PRIVADA 2012-2016. Tesis. Lima-Peru. Universidad Nacional San Martín De Porra. 2019 . Disponible en: https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/4348/luque_ejc.pdf?sequence=3&isAllowed=y
18. Laguado-Nieto MA, Amaris-Vergara AA, Vargas-Ordóñez JE, Rangel-Vera JA, García-León SJ, Centeno-Hurtado KT. Actualización en sepsis y choque séptico en adultos. *MedUNAB*. 2019;20(2):213-227. doi:10.29375/01237047.3345
19. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*., 315 (2016), pp. 801-810 <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

20. Organización Panamericana de la Salud. Sepsis - OPS/OMS [Internet]. Sepsis. 2019 [citado 10 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/sepsis>
21. Organización Panamericana de la Salud. Shock séptico de origen pulmonar - RELAC SIS | OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2019 [citado 10 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www3.paho.org/relacsis/index.php/es/foros-relacsis/foro-becker-fcioms/61-foros/consultas-becker/1107-shock-septico-de-origen-pulmonar>.
22. Ortíz G, Dueñas C, Rodríguez F, Barrera L, de La Rosa G, Dennis R, et al. Epidemiology of sepsis in Colombian Intensive care units. Biomédica: revista del Instituto Nacional de Salud. 2014 ; 34 (1) : 40-7. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/271344480_Epidemiologia_de_la_sepsis_en_unidades_de_cuidado_intensivo_en_Colombia.
23. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico [Internet]. Lima - Perú: Hospital Dos de Mayo; 2018. Disponible en: http://nuevaweb.hdosdemayo.gob.pe/epidemiologia/boletin_epidemiologico/2018/boletin_epidemiologico_junio_%202018.pdf
24. Vélez-Páez JL, Legua P, Vélez-Páez P, Irigoyen E, Andrade H, Jara A, et al. Mean platelet volume and mean platelet volume to platelet count ratio as predictors of severity and mortality in sepsis. PloS One. 2022;17(1): e0262356.
25. Gómez-Gómez B, Sánchez-Luna JP, Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber. Med. interna Méx. [revista en la Internet]. 2017 Jun [citado 2023 Mar 10] ; 33(3): 381-391. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000300381&lng=es
26. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Clin Nutr. 2012;95:91- 100.
27. 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.

28. 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.
29. Amrein K, Quraishi SA, Litonjua AA, Gibbons FK, Pieber TR, Camargo CA, Jr., et al. Evidence for a Ushaped relationship between prehospital vitamin D status and mortality: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1461-9.
30. Arabi M, Samimagham HR, Moradkhani A, Khajavi Mayvan F, Binaei S, Salimi Asl A, Kazemi Jahromi M. The association between vitamin D3 deficiency and acute kidney injury in COVID-19 patients. *J Renal Inj Prev*. 2022; 11(x): e32126. doi: 10.34172/jrip.2022.32126.
31. Tatyane L N Gomes RCF, Liana L Vieira, Raquel M Schincaglia, João F Mota, Marciano S Nóbrega, Claude Pichard, Gustavo D Pimentel. Low vitamin D at ICU admission is associated with cancer, infections, acute respiratory insufficiency and liver failure. *Nutrition*. 2018;In press.
32. 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.
33. Atalan HK, Gucyetmez B. Serum Vitamin D Level at ICU Admission and Mortality. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017;45:193-6.
34. Kose I, Zincircioglu C, Ozkarakas H, Cakmak M, Ersan G, Kuzucu L, et al. Low levels of vitamin D are associated with nosocomial infections but not with short-term mortality in critically ill patients. *Turk J Med Sci*. 2018;48:324-31.
35. Yadav S, Joshi P, Dahiya U, Baidya DK, Goswami R, Guleria R, et al. Admission Vitamin D status does not predict outcome of critically ill patients on mechanical ventilation: An observational pilot study. *Indian J Anaesth*. 2018;62:47-52.
36. Vassiliou AG, Jahaj E, Mastora Z, Stagaki E, Orfanos SE, Kotanidou A. Serum Admission 25-hydroxyvitamin D Levels and Outcomes in Initially Non-Septic Critically-ill Patients. *Shock*. 2018.
37. Sareen G, S Jack GJ. Advanced nutrition and human metabolism. [Internet]. 5th ed. 2010. Available from:

https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/nutrition/dri_tables-eng.pdf.

38. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770-1773.
39. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(9):685-698.
40. Watkins RR, Yamshchikov AV, Lemonovich TL, Salata RA. The role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications. *J Infect*. 2011;63(5):321-326.
41. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S-1086S
42. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
43. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine. What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
44. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1146-52.
45. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quedasa Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;3(1):53-64.
46. Giustina A, Bouillon R, Binkley N, et al. Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference. *JBMR Plus*. 2020;4(12):e10417.
47. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):50-61.

48. 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(11):2313-2320.
49. Annich GM, Lynch WR, MacLaren G, Wilson JM, Bartlett RH. *ECMO: Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*. University of Washington Press; 2018. 723 p.
50. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. *Guía de Práctica Clínica para el Reconocimiento y Manejo Inicial de Sepsis en Adultos: Guía en Versión Corta*. [Internet]. Lima: EsSalud; 2018. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/GPC_Sepsis_Version_corta.pdf
51. Emergency Nurses Association. Sheehy. *Enfermería de Urgencias: Principios Y Práctica*. Elsevier Health Sciences; 2020. 699 p.
52. Ronco C, Bellomo R, Kellum J, Ricci Z. *Cuidados intensivos en nefrología*. Elsevier Health Sciences; 2020. 1820 p.
53. Rangel-Vera JA, Laguado-Nieto MA, Amaris-Vergara AA, VargasOrdoñez JE, Garcia-leon SJ, Centeno-Hurtado KT. Actualización en sepsis y choque séptico en adultos. *MedUNAB*. 2019;22(2):213-27.
54. Quraishi SA, Camargo CA. Vitamin D in acute stress and critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15:625---34.
55. 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.
56. Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, McCarthy CM, Bhan I, Camargo CA Jr. 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.
57. Parekh D, Patel JM, Scott A, Lax S, Dancer RCA, D'souza V, et al. Vitamin D deficiency in human and murine sepsis. *Crit Care Med*. 2017;45(2):282-289.
58. Comité Ejecutivo Nacional Colegio Médico del Perú. *Código de ética y deontología*. Lima, 2007: 1:16-1.

59. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en seres Humanos. 59ª Asamblea General; Seúl, 2008.
60. Ley General de Salud N°26842. Concordancias: D. S. N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio del 2011.

12. ANEXOS

ANEXO 01

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS N°.....

Fecha:	
N° Historia clínica:	Dirección:
Edad:	Años
Sexo:	<input type="radio"/> Masculino <input type="radio"/> Femenino
Procedencia:	
Consumo de alcohol	<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> SI Tiempo.....
Consumo de tabaco	<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> SI Tiempo.....
Diabetes	<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> SI Tiempo.....
Índice masa corporal	Kg/m²
Diagnostico	
Lactato	
Dosaje de vitamina D	mg/dl
Foco de infección	
PRESION ARTERIAL AL INGRESO	