



ARTÍCULO ORIGINAL

Déficit de vitamina D en niños ingresados en cuidados intensivos pediátricos



Raúl Bustos B.^{a,*}, Iván Rodríguez-Nuñez^b, Rubén Peña Zavala^c y Gonzalo Soto Germani^a

^a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile

^b Laboratorio de Biología del Ejercicio, Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile

^c Servicio de Pediatría, Hospital Guillermo Grant, Concepción, Chile

Recibido el 7 de abril de 2016; aceptado el 31 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 2 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Vitamina D;
Cuidado intensivo
pediátrico;
Sepsis;
Niños

Resumen

Introducción: La vitamina D posee múltiples acciones sobre el organismo: es necesaria para la salud ósea, la función cardiovascular y del sistema inmune. En adultos críticos, el déficit de vitamina D (DVD) es frecuente y se ha asociado a sepsis y a desenlaces clínicos desfavorables. **Objetivos:** Determinar la prevalencia del DVD y establecer su asociación con desenlaces clínicos relevantes en niños ingresados a una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) en Concepción, región del centro-sur de Chile.

Pacientes y método: Estudio de cohorte prospectivo observacional en 90 niños. Los niveles plasmáticos de vitamina D fueron medidos al ingreso en la UCIP. Se analizaron características demográficas, escalas de gravedad (PRISM, PELOD, VIS) y desenlaces clínicos. El déficit de 25OHD se definió como niveles < 20 ng/mL. Se determinó la asociación entre el DVD y desenlaces relevantes mediante el cálculo del riesgo relativo (RR).

Resultados: El valor promedio (DE) de la vitamina D en toda la cohorte fue de 22,8 (1,0) ng/mL. La prevalencia del DVD fue del 43,3%. El DVD se asoció significativamente con el uso de fármacos vasoactivos (RR 1,6; IC 95%: 1,2-2,3; p < 0,01), ventilación mecánica (RR 2,2; IC 95%: 1,2-3,9; p < 0,01), shock séptico (RR 1,9; IC 95%: 1,3-2,9; p < 0,001) y necesidad de fluidos de reanimación > 40 ml/kg en las primeras 24 h (RR 1,5; IC 95%: 1,1-2,1; p < 0,05).

Conclusiones: En este estudio, el DVD al ingreso en UCIP fue prevalente en pacientes pediátricos críticos y se asoció a desenlaces clínicos adversos. Se requieren más ensayos para determinar si la restauración rápida de los niveles de vitamina D permitiría mejorar los desenlaces clínicos en niños críticamente enfermos.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rbustos@sanatorioaleman.cl (R. Bustos B.).

KEYWORDS

Vitamin D;
Paediatric intensive
care;
Sepsis;
Children

Vitamin D deficiency in children admitted to the paediatric intensive care unit**Abstract**

Introduction: Vitamin D is essential for bone health, as well as for cardiovascular and immune function. In critically ill adults vitamin D deficiency (VDD) is common, and is associated with sepsis and higher critical illness severity.

Objectives: To establish the prevalence of VDD and its association with clinically relevant outcomes in children admitted to a Paediatric Intensive Care Unit (PICU) in Concepcion, Chile.

Patients and method: Prospective observational cohort study in 90 consecutive children admitted to the PICU in a university general hospital. Blood was collected on admission to PICU and analysed for 25-OH-D levels. Severity of illness and vasopressor use were assessed using PRISM, PELOD, and vasoactive-inotropic score (VIS) score. VDD was defined as a serum 25-OH-D level < 20 ng/ml. Relative risks (RR) were calculated to determine the association between VDD and relevant clinical outcomes.

Results: Mean (SD) serum vitamin D (25-OH-D) level in the cohort was 22.8 (1.0) ng/ml. The prevalence of VDD was 43.3%. VDD was associated with vasopressors use (RR 1.6; 95%CI: 1.2-2.3; $P < .01$), mechanical ventilation (RR 2.2; 95%CI: 1.2-3.9, $P < .01$), septic shock (RR 1.9; 95%CI: 1.3-2.9, $P < .001$), and fluid bolus > 40 ml/kg in the first 24 h of admission (RR 1.5; 95%CI: 1.1-2.1, $P < .05$).

Conclusions: In this study, VDD at PICU admission was prevalent in critically ill children and was associated with adverse clinical outcomes. Further studies are needed to assess the potential benefit of optimizing vitamin D status in the PICU.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El rol más conocido de la vitamina D (VD) es la regulación de los niveles de calcio a través de acciones bien descritas en el sistema gastrointestinal, renal y óseo. Por otro lado, se han identificado receptores de la VD en múltiples órganos, y es a través de estos receptores que la VD cumple importantes funciones fisiológicas en el organismo. Así, evidencia creciente indica que el déficit de vitamina D (DVD) tendría efectos negativos en la composición corporal, el sistema cardiovascular, respiratorio y en la respuesta inmune¹.

Estudios observacionales en pacientes críticos adultos han documentado una prevalencia del DVD de alrededor del 50%². El DVD se ha asociado a morbilidad frecuentemente encontrada en pacientes críticos, incluyendo el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el desarrollo y evolución de la sepsis, falla multiorgánica y disfunción metabólica. En pacientes adultos hospitalizados, los niveles bajos de VD son un predictor sólido de disfunción de órganos, sepsis, infecciones del torrente sanguíneo y mortalidad^{3,4}.

En niños críticamente enfermos, niveles subóptimos de VD —de acuerdo con las guías clínicas internacionales— se han asociado con gravedad de la enfermedad al momento de ingreso, duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y requerimiento de inotropos⁵. En nuestro país, se ha descrito una elevada prevalencia del DVD en niños sanos que habitan en zonas australes, con tasas que van del 60% en Coyhaique al 96% en Punta Arenas^{6,7}.

A nuestro entender, no se ha reportado los niveles de la VD en niños ingresados en UCIP en Chile y Sudamérica. Por este motivo, los objetivos de nuestro estudio son determinar la prevalencia del DVD en niños ingresados en una UCIP

de la zona centro-sur de Chile, así como su asociación con desenlaces clínicos relevantes.

Pacientes y método

Estudio prospectivo de cohorte, realizado en la UCIP del Hospital Guillermo Grant Benavente (HGGB) (Concepción, Chile; latitud 36°). Esta UCIP recibe todo tipo de niños con enfermedad médico-quirúrgica; se excluye a los postoperados de cirugía cardíaca. El estudio fue realizado entre abril del 2014 y julio del 2015. Esta investigación fue aprobada por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud de Concepción.

Pacientes. Como criterios de inclusión fueron considerados los siguientes: ingreso a la UCIP por un periodo mayor de 24 h, edad gestacional superior a 37 semanas y menor de 15 años. Los criterios de exclusión fueron niños con enfermedad renal o hepática crónica.

Estimación del tamaño muestral. Estudios previos han reportado una prevalencia de DVD en niños críticamente enfermos del 69%. Por tanto, considerando un riesgo de error α y β del 5%, el tamaño muestral estimado fue de 84 sujetos. Considerando que la muestra de este estudio está integrada por 90 niños, la potencia estadística calculada es superior al 95%.

Variables. De cada paciente fueron registradas las características demográficas, resultados de las escalas de gravedad clínica que incluyeron escala *Pediatric risk index of mortality* (PRISM), la escala *Pediatric logistic organ dysfunction* (PELOD) y la escala *Vasoactive inotropic score* (VIS)^{8,9}. También se registró el volumen de fluidos de reanimación, administrados en las primeras 24 h de estadía en la UCI (ml/kg), la necesidad de fármacos vasoactivos, el uso de

ventilación mecánica (VM), los días de VM, días de estancia y mortalidad en la UCIP.

El diagnóstico de *shock* séptico se hizo usando los criterios de la *International Pediatric Sepsis Consensus Conference*¹⁰.

Colección de muestras sanguíneas y análisis. Al ingreso de los pacientes en la UCIP, se tomaron 2 ml de sangre para la medición simultánea de VD, calcio, hemograma, procalcitonina, proteína C reactiva y lactato. La medición de VD se realizó por inmunoanálisis *Enzyme linked fluorescent assay* (ELFA) (Vidas®, Biomerieux, Francia). Este análisis mide niveles totales de VD (25OHD2 + 25OHD3). Los niveles de 25OHD se estratificaron, según las guías clínicas de la *Endocrine Society*, en déficit: < 20 ng/ml, insuficiencia: 20-30 ng/ml y normalidad si los valores eran \geq 30 ng/ml¹¹.

Análisis estadístico. Se realizó análisis exploratorio de los datos y evaluación de la normalidad mediante el test

de Shapiro Wilk. Se realizó estadística descriptiva mediante el cálculo del promedio y del error estándar para variables cuantitativas y mediante porcentajes para variables categóricas. Se utilizó el test t de Student para muestras independientes, cuando las variables presentaron distribución normal, o el test de U Mann Whitney, cuando no existió distribución normal. Para la comparación de variables cuantitativas fue utilizado el test chi cuadrado o el test exacto de Fisher.

Finalmente, se realizó análisis de regresión logística mediante el cálculo del riesgo relativo (RR) y el número necesario a dañar (NND), los cuales fueron ajustados por las siguientes variables de confusión: edad, sexo, peso, estación del año, coeficientes de gravedad PRISM y PELOD. Como variables de interés fueron consideradas la necesidad de fármacos vasoactivos, VM, *shock*, necesidad de volumen de

Tabla 1 Características demográficas y parámetros bioquímicos de los pacientes al ingreso

	25OHD < 20 ng/ml (n = 39)	25OHD > 20 ng/ml (n = 51)	p
<i>Edad en meses</i>	57,7 (9,0)	39,3 (5,9)	0,1911
<i>Peso en kg</i>	20,1 (2,5)	16,6 (1,9)	0,1776
<i>Masculino n (%)</i>	22 (56,4)	30 (58,8)	0,9478
Estación			
Primavera	22	12	0,0429
Verano	4	7	
Otoño	10	14	
Invierno	3	18	0,0375
<i>PRISM</i>	12,2 (1,2)	9,3 (1,0)	0,0614
<i>PELOD</i>	12,4 (1,2)	9,1 (1,3)	0,0458
<i>VIS score</i>	19,2 (5,3)	4,3 (2,1)	0,0003
Comorbilidad			
Total (%)	17 (43,6)	17 (33,3)	0,1205
Neurológica	11 (64,7)	7 (41,2)	0,3418
Respiratoria	3 (17,6)	5 (29,4)	0,7270
Cardíaca	1 (5,9)	2 (11,8)	0,8949
Otros	2 (11,8)	3 (17,7)	0,8726
Diagnóstico			
Neumonía	14 (35,9)	21 (41,2)	0,7563
Sepsis intraabdominal	7 (17,9)	3 (5,9)	0,6375
Meningitis-encefalitis	4 (10,2)	7 (13,7)	0,8982
Crisis de asma	4 (10,2)	3 (5,9)	0,8476
Quemadura	2 (5,1)	-	NA
Estatus convulsivo	2 (5,1)	6 (11,7)	0,7991
Obstrucción de la vía aérea	-	3 (5,9)	NA
Otros	6 (15,3)	8 (15,6)	0,9882
Parámetros bioquímicos			
Leucocitos $\times 10^3$	13,2 (1,3)	14,1 (1,3)	0,8497
Plaquetas $\times 10^3$	285,5 (2,6)	301,8 (2,0)	0,4761
Lactato mmol/l	3,0 (0,4)	1,9 (0,3)	0,0239
PCR mg/dl	60,5 (9,5)	99,6 (16,9)	0,0480
PCT ng/ml	49,5 (29,9)	20,2 (13,4)	0,0159
Calcio mg/dl	8,1 (0,1)	8,7 (0,1)	0,0063
25OHD ng/ml	13,8 (0,5)	29,7 (1,0)	0,0001

NA: no aplicable; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PELOD: *Pediatric logistic organ dysfunction*; PRISM: *Pediatric risk of mortality*; VIS: *Vasoactive inotropic score*.

Los resultados se muestran en promedio y desviación estándar (DE).

Tabla 2 Desenlaces clínicos relevantes

n (%)	25OHD < 20 ng/ml (n = 39)	25OHD > 20 ng/ml (n = 51)	p
DVA	19 (48,7)	9 (17,6)	0,0046
VM	28 (72,0)	24 (47,0)	0,0079
Reemplazo renal	3 (7,6)	1 (1,9)	0,4795
<i>Shock</i>	18 (46,1)	4 (7,8)	0,0002
Volumen ml/kg/24 h	50,7 (7,8)	24,2 (3,1)	0,0248
VM días	8,0 (1,2)	5,0 (1,1)	0,0248
Estadía en UCI días	9,3 (1,3)	6,4 (0,9)	0,0160
Mortalidad	4 (10,2)	0	0,0296

DVA: fármacos vasoactivos; VM: ventilación mecánica.

fluido superior a 40 ml/kg en 24 h y mortalidad. El RR y NND se expresan en valor absoluto y el 95% de intervalo de confianza (IC). Un valor de p menor a 0,05 fue considerado significativo. Se usó el paquete estadístico MedCalc Statistical versión 15.8 (MedCalc, Ostende, Bélgica).

Resultados

Durante el periodo del estudio se reclutaron 90 pacientes, 52 (58%) varones, con una media de edad de 47,3 (5,2) meses. El promedio de los niveles de VD, al ingreso en la UCI, de toda la cohorte fueron de 22,8 (1,0) ng/ml. El 81% de los pacientes presentaron valores de VD inferiores a 30 ng/ml. La prevalencia de DVD en la cohorte fue del 43,3% (n = 39), que presentaron un valor promedio de VD de 13,8 (0,5) ng/ml.

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los niños con y sin DVD respecto al score PRISM, en las características demográficas, en la enfermedad de base ni en el diagnóstico médico o quirúrgico al ingreso en la UCIP. Del total de los niños con DVD, 22 (56%) fueron ingresados durante la primavera (p = 0,0429).

Los niños con DVD presentaron un mayor compromiso multiorgánico expresado en el score PELOD (p = 0,0458) y mayor requerimiento de inotropos y fármacos vasoactivos, según el score VIS (p = 0,0003). En cuanto a los parámetros de laboratorio al ingreso, los niños con DVD presentaron niveles sanguíneos de lactato y procalcitonina significativamente más elevados que el grupo no deficitario. Los niveles de calcio fueron significativamente más bajos en los niños con DVD al ingreso a la UCI (p = 0,0063) (tabla 1).

Respecto a los desenlaces clínicos relevantes, el grupo con DVD requirió el doble de volumen de fluidos de reanimación en las primeras 24 h de ingreso comparado con el grupo sin déficit de VD (50,7 [7,8] vs. 24,2 [3,1] ml/kg; p = 0,0248). Adicionalmente, en los niños con DVD se observó una mayor proporción que requirieron fármacos vasoactivos y VM (p = 0,0046 y p = 0,0079, respectivamente). Así mismo, el 46% de los niños con DVD presentaron *shock* séptico, en contraste con el grupo sin déficit, en el que el 7,6% presentó *shock* séptico (p = 0,0002). Los días de VM (8,0 [1,2] vs. 5,0 [1,1] días; p = 0,0248) y estadía en la UCIP y (9,3 [1,39] vs. 6,4 [0,9] días; p = 0,0160) fueron significativamente mayores en el grupo de niños con DVD. Cuatro niños fallecieron en la UCIP, todos presentaron un déficit de VD al ingreso (p = 0,0296) (tabla 2).

Tabla 3 Riesgo relativo y número necesario a dañar referido al déficit de vitamina D vs. ausencia de déficit de vitamina D

	RR (IC95%)	NND
Necesidad de fármacos vasoactivos	1,6 (1,16–2,3)**	3,2 (1,98–7,7)
Necesidad de ventilación mecánica	2,2 (1,2–3,9)**	3,1 (1,9–8,4)
Existencia de <i>shock</i>	1,9 (1,3–2,9)***	2,5 (1,72–4,7)
Necesidad de volumen superior a 40 ml/kg en 24 h	1,5 (1,1–2,1)*	3,6 (2,0–14,2)
Muerte	12,0 (0,6–217,6)	9,2 (4,9–68,6)

NND: número necesario a dañar; RR: riesgo relativo.

* < 0,05.

** < 0,01.

*** < 0,001.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de VD entre los grupos, en función de la presencia o ausencia de las variables de interés. Así, se observaron niveles más bajos de VD en el subgrupo de pacientes que requirieron infusión de DVA (19,7 [1,6] vs. 24,7 [1,3] ng/ml; p = 0,0163) (fig. 1A), VM (20,8 [1,4] vs. 25,2 [1,5] ng/ml; p = 0,0256) (fig. 1B) y que presentaron *shock* séptico (18,6 [1,6] vs. 25,5 [1,3] ng/ml; p = 0,0013) (fig. 1C). También, aquellos pacientes que requirieron fluidos de reanimación superiores a 40 ml/kg en las primeras 24 h presentaron niveles más bajos de VD al ingreso (19,3 [1,9] vs. 24,8 [1,5] ng/ml; p = 0,0269) (fig. 1D).

En la tabla 3, se muestran los resultados del análisis de regresión logística entre el DVD y los desenlaces clínicos. La necesidad de fármacos vasoactivos, VM, volumen de fluidos de reanimación > 40 ml/kg en 24 h, así como el *shock* séptico se asociaron significativamente con la existencia de DVD en los pacientes estudiados.

Discusión

En este estudio realizado en la zona centro-sur de Chile, el 81% de los niños presentaron niveles subóptimos y un 43% se encontraban en rango de déficit de VD al ingreso en la

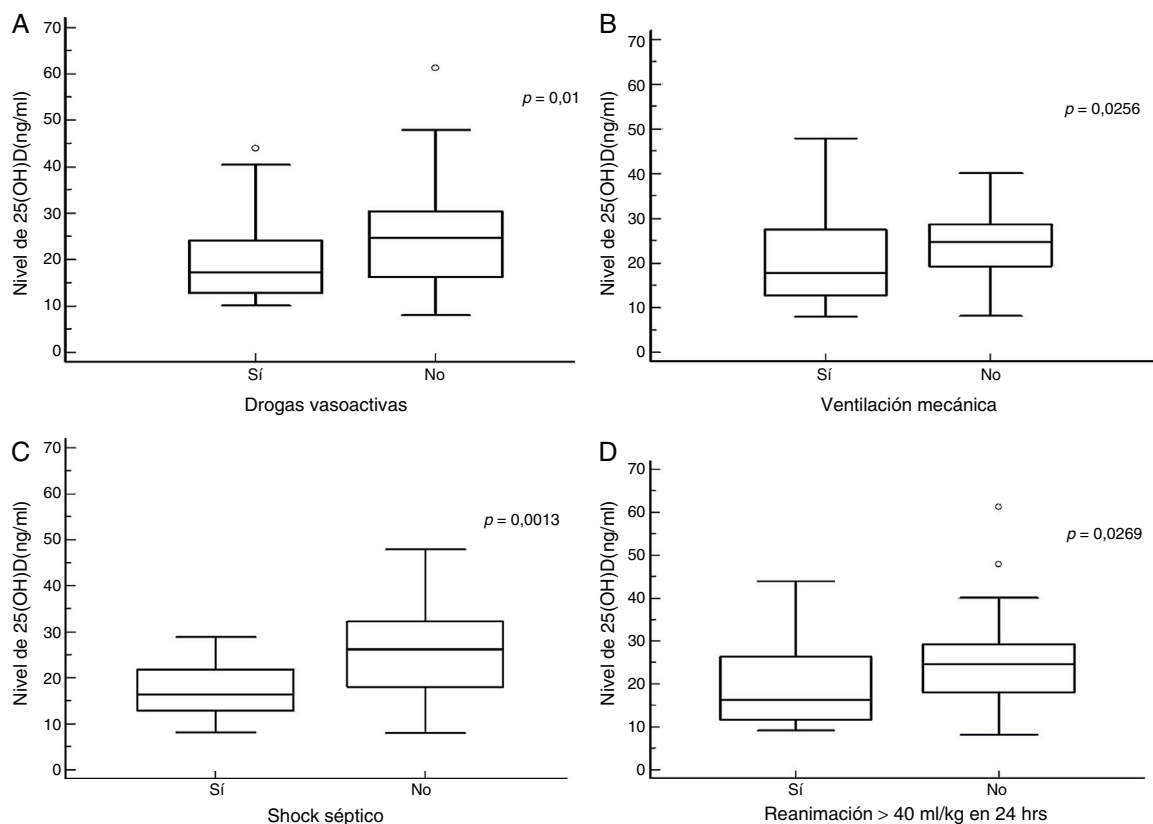


Figura 1 Niveles de vitamina D al ingreso según: A) uso de fármacos vasoactivos; B) ventilación mecánica; C) *shock* séptico; D) fluidos de reanimación en las primeras 24 h de estancia en la UCI.

UCIP. El déficit de VD al ingreso en la UCIP estuvo asociado a desenlaces clínicos desfavorables.

Nuestros hallazgos son similares a los encontrados en pacientes pediátricos ingresados en UCIP de otras latitudes. Así, 4 estudios observacionales realizados en Norteamérica, Australia y Europa, que incluyeron un total de 1.429 pacientes, revelan una prevalencia del DVD de 30 a 60%, con valores promedio de VD que fluctúan del 17,3 al 26 ng/ml¹². Nuestros resultados son concordantes con los estudios de Mc Nally et al. de Canadá, Madden et al. de EE. UU. y Onwuneme et al. de Irlanda, donde se confirma una asociación entre un estatus deficiente de VD y desenlaces clínicos desfavorables en niños críticos; esto es, requerimientos de fármacos vasoactivos y de VM, bolos de volumen durante las primeras 24 h de ingreso en la UCI y mayor proporción de sepsis e índices de mortalidad¹³⁻¹⁵.

A su vez, en nuestro estudio los valores de lactato —un marcador de hipoperfusión tisular— y de procalcitonina —biomarcador de sepsis— fueron más elevados en el grupo con déficit de VD, probablemente por el alto porcentaje de pacientes (46%) que cursaron con *shock* séptico en este grupo.

Creemos que estos desenlaces desfavorables reflejarían una inestabilidad cardiorrespiratoria más acentuada en el grupo de niños con DVD. En este sentido, se ha establecido que la VD se comportaría como una hormona pleiotrópica, que contribuye al buen funcionamiento del músculo cardíaco y del sistema respiratorio, permite la proliferación y maduración de los glóbulos blancos, la liberación

de citocinas, y regula, además, la expresión de péptidos antimicrobianos como la catelicidina y la β defensina¹⁶. La catelicidina tiene un efecto antimicrobiano de amplio espectro y está involucrada en la quimiotaxis, unión y neutralización del lipopolisacárido y en la regulación de la respuesta inflamatoria¹⁷.

Sin embargo, otras experiencias en niños críticos han mostrado resultados diferentes a los aquí presentados. Rey et al., en un estudio que incluyó a 156 pacientes, demostraron que, si bien los niños ingresados en UCI tenían niveles significativamente más bajos de VD respecto a un grupo control, el DVD no se asoció a mayor riesgo de mortalidad, duración de la estadía en la UCI, soporte ventilatorio ni uso de fármacos vasoactivos¹⁸. Rippel et al. en su estudio de niños críticos, de los cuales 2/3 eran postoperados de cirugía cardíaca, no encontraron una asociación entre DVD y necesidad de VM, uso de vasoactivos, estancia en UCI ni mortalidad¹⁹.

En este contexto, siendo el DVD un potencial factor de riesgo modificable en pacientes críticos, la suplementación de VD aparece como una alternativa terapéutica atractiva. En esta línea, un estudio aleatorizado doble ciego realizado en 475 adultos en UCI demostró que la suplementación con 540.000 UI de VD, en el subgrupo de pacientes con el déficit más profundo de VD —25OHD < 12 ng/ml— se acompañó de una reducción en la mortalidad hospitalaria a los 28 días²⁰. Otro ensayo, en 30 adultos con sepsis grave y *shock* séptico, demostró que la suplementación de una dosis única de 400.000 UI de colecalciferol es una intervención segura

y efectiva para aumentar los niveles de VD biodisponible y de la catelicidina. Este estudio no demostró un impacto clínico, pero aporta información sobre el mecanismo protector de la VD a través de péptidos antimicrobianos en la sepsis²¹. También, en niños postoperados de cirugía cardíaca, se está realizando un ensayo que pretende examinar el efecto de la suplementación de la VD en la evolución posquirúrgica de este grupo de pacientes²².

Si bien el reemplazo con VD en pacientes críticos con déficit es de bajo costo y aparece como seguro, hoy en día representa solo una potencial opción terapéutica que requiere de más ensayos clínicos de buena calidad^{23,24}.

Algunas limitaciones de nuestro estudio son las siguientes: fue realizado en un solo centro y con escaso número de pacientes incluidos. Al igual que en las experiencias similares a la nuestra, desconocemos los valores de la VD previos al ingreso de los niños a la UCIP, por lo que no tenemos la certeza de si los niveles bajos de VD son resultado de la enfermedad aguda, de las terapias en la UCI (aporte de fluidos) o una condición de déficit crónico. Al mismo tiempo, desconocemos la prevalencia del DVD en niños sanos de nuestra región y no realizamos una encuesta nutricional con una evaluación antropométrica detallada en cada niño, ya que se ha descrito que la obesidad se asocia a niveles subóptimos de VD²⁵.

El tamaño muestral fue calculado considerando la prevalencia de DVD observada en otros estudios. No obstante, dada la amplitud de los intervalos de confianza encontrados en los desenlaces clínicos, es probable que el número de sujetos considerado sea pequeño para establecer relaciones causales contundentes entre el factor de exposición y las variables de interés.

En conclusión, nuestros hallazgos muestran que el DVD es común en pacientes pediátricos críticos ingresados en una UCIP de la zona centro-sur de Chile. El DVD se asoció a desenlaces clínicos adversos. Se requiere de más estudios para determinar si la suplementación o la restauración rápida de los niveles de VD permitirían mejorar los desenlaces clínicos en niños con enfermedades agudas que requieran ingreso a la UCIP.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Beca de Investigación Laboratorio Saval.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Kim SY. The pleiomorphic actions of vitamin D and its importance for children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;18:45–54.
- Quraishi SA, Camargo CA. Vitamin D in acute stress and critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15:625–34.
- 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.
- 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.
- Amrein K, Christopher KB, McNally JD. Understanding vitamin D deficiency in intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2015;41:1961–4.
- Le Roy C, Reyes M, González JM, Pérez-Bravo F, Castillo-Durán C. Vitamin D nutrition in Chilean pre-school children living in extreme latitudes. *Rev Med Chil.* 2013;141:435–41.
- Brinkmann K, le Roy C, Iguíñez G, Borzutzky A. Severe vitamin D deficiency in children from Punta Arenas, Chile: Influence of nutritional status on the response to supplementation. *Rev Chil Pediatr.* 2015;86:182–8.
- Leteurre S, Martinot A, Duhamel A. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: Prospective, observational, multicentre study. *Lancet.* 2003;362:192–7.
- Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:234–8.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2–8.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–30.
- Abou-Za h R, Kandil SB. A pediatric critical care perspective on vitamin D. *Pediatr Res.* 2015;77:164–7.
- McNally JD, Menon K, Chakraborty P, et al. The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics.* 2012;130:429–36.
- Madden K, Feldman HA, Smith EM, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics.* 2012;130:421–8.
- Onwuneme C, Carroll A, Doherty D, et al. Inadequate vitamin D levels are associated with culture positive sepsis and poor outcomes in paediatric intensive care. *Acta Paediatr.* 2015;104:e433–8.
- Watkins RR, Yamshchikov AV, Lemonovich TL, Salata RA. The role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications. *J Infect.* 2011;63:321–6.
- Kemper JA, Tangpricha V, Ziegler Tr, et al. Vitamin D in sepsis: From basic science to clinical impact. *Crit Care.* 2012;16:316.
- Rey C, Sánchez-Arango D, López-Herce J, et al. Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90:135–42.
- Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2012;38:2055–62.
- Amrein K, Schnedl C, Holl A, 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.
21. Quraishi SA, de Pascale G, Needleman JS, et al. Effect of cholecalciferol supplementation on vitamin D status and cathelicidin levels in sepsis: A randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 2015;43:1928–37.
 22. McNally JD, O'Hearn K, Lawson ML, et al. Prevention of vitamin D deficiency in children following cardiac surgery: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;9(16):402.
 23. McNally JD, Iliriani K, Pojsupap S, et al. Rapid normalization of vitamin D levels: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135:e152–66.
 24. Christopher KB. Vitamin D supplementation in the ICU patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18:187–92.
 25. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics*. 2013;131, e 152-61.