

# DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN NIÑOS ARAGONESES SANOS

## TRABAJO FIN DE MASTER



**Universidad**  
Zaragoza

**INÉS MARTÍNEZ REDONDO**

DNI: 72995850Z

Médico residente de Pediatría Hospital Universitario Miguel Servet

Máster en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del Crecimiento y Desarrollo

Crecimiento y desarrollo

CURSO ACADÉMICO 2015-2016

### TUTORES

- Dra. Ruth García Romero
- Dr. Gerardo Rodríguez Martínez

## **INDICE**

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>2. ABSTRACT .....</b>	<b>4</b>
<b>3. ABREVIATURAS .....</b>	<b>5</b>
<b>4. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
4.1. METABOLISMO DE LA VITAMINA D .....	6
4.2. REGULACIÓN DEL METABOLISMO DE LA VITAMINA D .....	7
4.3. TRANSPORTE DE LA VITAMINA D .....	8
4.4. ACCIONES DE LA VITAMINA D .....	8
4.4.1. <i>Acciones esqueléticas</i> .....	10
4.4.2. <i>Acciones extraesqueléticas</i> .....	11
4.4.2.1. Vitamina D y cáncer .....	12
4.4.2.2. Vitamina D y sistema Inmune .....	13
4.4.2.3. Vitamina D y enfermedades cardiovasculares .....	14
4.4.2.4. Vitamina D y diabetes .....	14
4.4.2.5. Vitamina D y obesidad .....	15
4.5. DETERMINACIÓN EN EL LABORATORIO .....	15
4.6. FUENTES DE VITAMINA D .....	17
4.7. POBLACIÓN EN RIESGO .....	20
4.8. RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS .....	22
4.9. JUSTIFICACIÓN .....	23
<b>5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>24</b>
5.1. OBJETIVO GENERAL .....	24
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	24
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>24</b>
6.1. MUESTRA .....	24
6.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN .....	24
6.2.1. <i>Criterios de inclusión</i> .....	24
6.2.2. <i>Criterios de exclusión</i> .....	24
6.3. MÉTODOS .....	25
6.4. VARIABLES A ANALIZAR .....	25
6.5. ASPECTOS ÉTICOS .....	26
6.6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	26
6.7. ANÁLISIS Y BASE DE DATOS .....	26
6.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	27
<b>7. RESULTADOS .....</b>	<b>28</b>
7.1. ANALISIS DESCRIPTIVO DEL TOTAL DE LA MUESTRA .....	28
7.2. COMPARACIÓN DE LAS DOS MUESTRAS .....	36
7.2.1. <i>Asociación de colesterol</i> .....	42
7.2.2. <i>Asociación LDL, HDL</i> .....	43
7.2.3. <i>Asociación triglicéridos</i> .....	43
7.2.4. <i>Asociación Calcio, Fósforo, Magnesio</i> .....	43
7.2.5. <i>Asociación Calcitonina</i> .....	44
7.2.6. <i>Asociación Fosfatasa Alcalina y Fosfatasa alcalina ósea específica</i> .....	44
<b>8. DISCUSIÓN .....</b>	<b>46</b>
<b>9. CONCLUSIONES .....</b>	<b>50</b>
<b>10. INDICACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES .....</b>	<b>51</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>52</b>

<b>12. ANEXOS .....</b>	<b>59</b>
12.1. ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE .....	59
12.2. ANEXO 2: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE MENOR .....	61
12.3. ANEXO 3: ENCUESTA AL PACIENTE .....	62
12.4. ANEXO 4: ANALÍTICA.....	63

## **1. RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** La principal acción de la vitamina D es mantener las cifras de calcio y fósforo dentro del rango fisiológico permitiendo el metabolismo y la mineralización ósea. Últimamente se han descrito receptores de vitamina D en muchos otros tejidos confiriéndole funciones inmunomoduladoras, en la diferenciación celular, en la regulación de la presión sanguínea, así como en la secreción de insulina, entre otras. Por lo tanto, la deficiencia de la vitamina D se relaciona no solo con raquitismo y osteomalacia, sino también con mayor riesgo de diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares, oncológicas, infecciosas y autoinmunes.

**OBJETIVO:** El objetivo del estudio fue conocer los niveles de vitamina D en la población pediátrica sana, y comprobar cuales son los factores que influyen, así como analizar la situación actual de profilaxis de vitamina D y valorar la eficacia de las recomendaciones actuales.

**MÉTODOS:** Se seleccionaron 107 pacientes entre 1 año y 15 años, de Diciembre 2014 a Junio 2016 que precisaron una analítica sanguínea, cuya patología no influyera en los valores del estudio.

**RESULTADOS:** Se analizaron los pacientes con un total de 78,5% varones, con una edad media de  $7,17 \pm 3,79$  años. La media de valores de Vitamina D fue de  $26,07 \pm 7,11$  ng/mL. Se dividieron las muestras en aquellos pacientes con hipovitaminosis D frente a los que presentaban niveles óptimos. Hasta un 72,9% presentaban niveles insuficientes, y se observó que existía un predominio de varones en este grupo, con IMC mayor, fototipos extremos, provenientes de padres inmigrantes, así como aquellos que no habían realizado previamente profilaxis.

**PALABRAS CLAVE:** Vitamina D, pediatría, hipovitaminosis

## **2. ABSTRACT**

**BACKGROUND:** The main action of vitamin D is to keep calcium and phosphorus within the physiological range, allowing metabolism and bone mineralization. Recently they have been described vitamin D receptors in many other tissues, giving immunomodulatory functions, cell differentiation, in the regulation of blood pressure, as well as insulin secretion, among others. Therefore, vitamin D deficiency is related not only to rickets and osteomalacia, but also with increased risk of diabetes, obesity, cardiovascular disease, oncological, infectious and autoimmune diseases.

**OBJECTIVE:** The aim of the study was to determine the levels of vitamin D in healthy pediatric population, and check what are the factors that influence, as well as analyze the current situation of prophylaxis of vitamin D and assess the effectiveness of current recommendations.

**METHODS** 107 patients aged 1 year to 15 years were selected from December 2014 to June 2016, who required a blood test and whose pathology not influence the values of the study.

**CONCLUSIONS** Patients were analyzed with a total of 78.5% male, with a mean age of  $7.17 \pm 3.79$  years. Mean values of Vitamin D was  $26.07 \pm 7.11$  ng/mL. The samples were divided in patients with vitamin D deficiency versus those with optimal levels. Up to 72.9% had insufficient levels, and it was noted that there was a predominance of males in this group, with higher BMI, extreme skin types, from immigrant parents, as well as those who had previously made no prophylaxis.

**KEYWORDS:** Vitamin D, Childhood, Deficiency

### **3. ABREVIATURAS (POR ORDEN DE APARICIÓN)**

UVB: Ultravioleta B  
7-DHDC: 7 dehidrocolesterol  
25(OH)D: 25-hidroxivitamina D  
D3: colecalciferol  
D2: ergocalciferol  
DBP: proteína fijadora de la vitamina D o transcalciferina  
1,25(OH)D:1,25-dihidroxivitamina D  
PTH: parathormona  
FGF23: factor de crecimiento fibroblástico-23  
IGF-I: factores de crecimiento insulínico  
CaSR: receptor sensible al calcio  
ng: nanogramos  
ml: mililitros  
dl: decilitros  
nmol: nanomoles  
L: litro  
OMS: organización mundial de la salud  
UI: unidades internacionales  
G: gramos  
UV: ultravioleta  
EEUU: Estados Unidos  
HDL: lipoproteína de alta densidad  
LDL: lipoproteína de baja densidad  
GOT: transaminasa glutámico oxalacética  
GPT: transaminasa glutámico pirúvica  
CEICA: Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón  
SPPS: Stadistical Package for the Social Sciencers  
DS: Desviación estándar  
IC: Intervalo de confianza

## 4. INTRODUCCIÓN

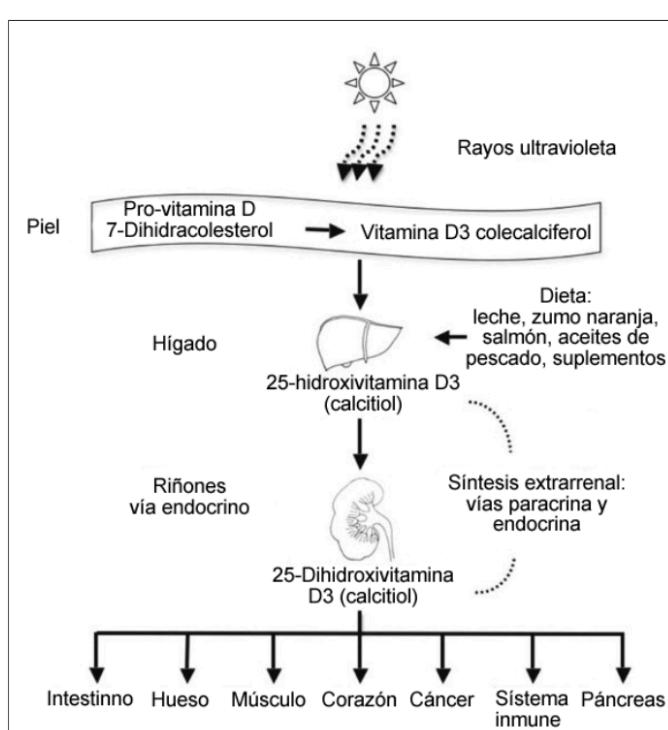
La vitamina D es una compleja prohormona con innumerables acciones en múltiples sistemas fisiológicos, lo cual explica la diversidad de patologías a las que se ha asociado recientemente (1). Antes se creía que la vitamina D se relacionaba únicamente con el metabolismo fosfocálcico, pero últimamente se han encontrado receptores de la vitamina D o de sus metabolitos en diferentes células del organismo, lo que sugiere que puede estar implicada en numerosos procesos (2).

### 4.1. METABOLISMO DE LA VITAMINA D

La vitamina D, o mejor, las vitaminas D (ergocalciferol o vitamina D<sub>2</sub> y colecalciferol o vitamina D<sub>3</sub>) son vitaminas liposolubles precursoras de sus formas activas, las cuales precisan para su formación de procesos interorgánicos (2).

La vitamina D es una vitamina liposoluble que se puede encontrar en el organismo en forma endógena y exógena (3). En más de un 90%, la vitamina D se aporta al organismo por la exposición al sol, y algo menos de un 10% a partir de una dieta normal (4).

Figura 3.1. Síntesis y metabolismo de la vitamina D (5)



La forma de producción endógena, colecalciferol (D<sub>3</sub>), es la principal fuente de vitamina D. Se sintetiza en la piel de los mamíferos por la acción de la radiación ultravioleta B (UVB), que produce la fotolisis del 7-dehidrocolesterol, mediante una reacción fotoquímica en previtamina D<sub>3</sub>, el cual se deposita en el hígado, donde posteriormente tendrá que sufrir una serie de procesos previos para ser metabólicamente activo (figura 3.1). También puede

haber una aportación externa de colecalciferol a través de algunos alimentos (4,6,7,5).

Una irradiación UVB excesiva no produce intoxicación por vitamina D, ya que la previtamina D3 y la vitamina D3 sintetizadas en exceso se degradan en la piel a metabolitos biológicamente inactivos (4). La capacidad de la piel para producir vitamina D va disminuyendo con los años, ya que el envejecimiento disminuye la concentración de 7-DHDC en la piel, por lo que estudios apuntan que a los 70 años esta capacidad está reducida a un 30%. Otros factores que además influyen en la producción cutánea son la cantidad de melanina, la latitud geográfica, la hora del día y la estación del año (5).

El ergocalciferol (D2) se obtiene a través de la dieta y se absorbe en el duodeno y el yeyuno; su absorción es favorecida por la presencia de grasas y supone entre un 55 y un 99% de la ingesta oral (2,3,8).

#### **4.2. REGULACIÓN DEL METABOLISMO DE LA VITAMINA D**

Para ejercer sus efectos fisiológicos, la vitamina D debe convertirse a su forma activa. Los 2 tipos de vitamina D deben sufrir unos procesos previos complejos para ser metabólicamente activos. La prohormona, que circula unida a una proteína transportadora (DBP), sufre 2 hidroxilaciones: una en el hígado donde se había depositado, que da lugar a la 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) o calcidiol y otra principalmente en el túbulos renales a su paso por el riñón, mediante la 1-alfa hidroxilasa. La 1-alfa hidroxilasa, se encuentra predominantemente en las células de los túbulos renales, pero también se encuentra en otros tejidos que también expresan receptores de vitamina D, como placenta, monocitos, próstata, mama, corazón, pulmón, colon, páncreas, cerebro, queratinocitos, células mononucleares activadas y osteoblastos. Mediante la segunda hidroxilación, la 1-alfa hidroxilasa, da lugar a la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)D) o calcitriol, que constituye el metabolito activo de la vitamina D, el cual es al menos 10 veces más potente que 25(OH)D, aunque tiene una concentración circulante 1.000 veces inferior. La 25-hidroxivitamina D3, es la principal forma circulante de la vitamina D, además tiene una vida media larga, de dos o tres semanas, y por tanto el mejor indicador de los niveles de esta vitamina (1,2,4,6,8).

Los valores de 1,25(OH)D están regulados por la 1-alfa hidroxilasa. La hidroxilación es activada por la parathormona (PTH) y la calcitonina, y es inhibida por las cifras plasmáticas de calcio, fósforo y la propia 1,25(OH)D. Las fosfatoninas (FGF23), la hormona del crecimiento, la IGF-I o la prolactina también actúan de manera directa o indirecta sobre la 1-alfa hidroxilasa renal, aunque la relación exacta y su significado clínico están todavía sin aclarar (2,9,10).

#### **4.3. TRANSPORTE DE LA VITAMINA D**

Los metabolitos de la vitamina D son moléculas lipofílicas con baja solubilidad en agua, que deben ser transportados en la circulación unidas a proteínas plasmáticas. En circunstancias normales, aproximadamente el 85% de 1,25(OH)D está unido a la proteína fijadora de la vitamina D o transcalciferina (DBP) y el 15% a albúmina, siendo la circulación libre en plasma inferior al 0,5% para 1,25(OH)D e inferior al 0,05% para 25(OH)D. Los metabolitos unidos a DBP tienen acceso limitado a las células blanco y son menos susceptibles de depuración hepática, con lo que se prolonga su vida media. Sólo una pequeña fracción de los metabolitos no unidos a DBP entran pasivamente en las células blanco para ser adicionalmente metabolizadas y ejercer sus efectos biológicos. Sobretodo, para la 1,25-dihidroxivitamina D y sus análogos, la actividad biológica se correlaciona con las concentraciones de hormona libre (1,2).

La vida media varía según el metabolito, la de 25(OH)D es de unos 15 días. A altas dosis, la vitamina D puede ser almacenada en el tejido adiposo y puede tener una vida media de varios meses (8).

Aunque ambas vitaminas (D2 y D3) tienen funciones biológicas idénticas, algunos estudios sugieren que la vitamina D3 puede ser 2 o 3 veces más potente para mantener los niveles de 25(OH)D; además, 25(OH)D3 podría unirse a DBP con mayor afinidad que 25(OH)D2 (2).

#### **4.4. ACCIONES DE LA VITAMINA D**

La deficiencia de la vitamina D se relaciona no sólo con raquitismo y osteomalacia como clásicamente se pensaba, sino también con mayor riesgo de diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares, oncológicas, infecciosas y autoinmunes. La principal acción de la vitamina D es mantener las cifras de calcio y fósforo dentro del rango fisiológico que permita el metabolismo, la transmisión neuromuscular y la mineralización ósea, actuando sobre las células epiteliales intestinales, renales, osteoblastos y osteoclastos; pero también se ha descrito la presencia de receptores de vitamina D en médula ósea, cartílago, folículo piloso, tejido adiposo, suprarrenal, cerebro, estómago, colon, páncreas (células beta), hígado, pulmón, músculo, linfocitos B y T activados, corazón, aparato yuxtaglomerular, células del músculo liso vascular, gónadas, próstata, mama, células paratiroides, parótida, placenta, retina, timo y tiroides. (Tabla 3.1) Por este motivo, se le suponen funciones diversas, aunque estas acciones no son completamente conocidas en la actualidad (1,2,11).

SISTEMA	ÓRGANOS Y TEJIDOS
<b>Sistema endocrino</b>	Paratiroides Células C tiroideas Células b pancreáticas Glándulas suprarrenales Hipófisis
<b>Sistema cardiovascular</b>	Células del músculo liso arterial Cardiomiocitos Células endoteliales
<b>Sistema musculoesquelético</b>	Osteoblastos Condrocitos Músculo estriado esquelético
<b>Sistema gastrointestinal y hepático</b>	Esófago Estómago Intestino Hepatocitos
<b>Sistema renal</b>	Células tubulares Aparato yuxtaglomerular Podocitos
<b>Sistema reproductor</b>	Ovarios Placenta Útero Testículos Epidídimo
<b>Sistema inmune</b>	Médula ósea Timo Linfocitos T y B
<b>Sistema respiratorio</b>	Células alveolares pulmonares
<b>Piel</b>	Queratinocitos y folículos pilosos
<b>Sistema nervioso central</b>	Neuronas
<b>Otros</b>	Tejido adiposo Mama Fibroblastos

Tabla 3.1. Órganos y tejidos en los que se expresa el receptor (VDR) de la 1,25-dihidroxivitamina D3. Tomado y modificado de Zuluaga (1).

#### **4.4.1. Acciones esqueléticas**

Como ya es bien conocido, la vitamina D<sub>3</sub> es un componente esencial de las interacciones entre los riñones, el hueso, la glándula paratiroides y el intestino, que mantiene los niveles de calcio y fósforo dentro de unos límites estrechos, con el fin de mantener una mineralización correcta, y por consiguiente, la integridad del esqueleto. Para ello, requiere una estricta regulación de activación y desactivación a través de una serie de procesos de retroalimentación positiva y negativa, con el fin de aumentar o disminuir las concentraciones de vitamina según el estado fisiológico.

Cuando se produce deficiencia en vitamina D, disminuye un 15% la absorción de calcio y hasta un 60% la de fósforo, disminuyendo el calcio sérico ionizado. Los niveles bajos de calcio inducen un aumento de la actividad de la 1alfa-hidroxilasa; esto se explica porque la hipocalcemia es detectada por el receptor sensible al calcio (CaSR) de las células paratiroides, con lo que se aumenta la expresión de PTH, y esta a su vez, induce la transcripción de la enzima 1α-hidroxilasa en las células tubulares proximales del riñón, y por ende se incrementa la producción de 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (12). Para regular este ciclo, la misma 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> suprime la producción de PTH por regulación de su transcripción, y regula negativamente también a la 1α-hidroxilasa (13). Adicionalmente, la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> estimula a la 24-hidroxilasa, enzima que previamente estaba inhibida por los bajos niveles de calcio y por la PTH. La marcada inducción de la 24-hidroxilasa resulta en autorregulación cuando los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> requieren atenuación para protegerse de la hipercalcemia (12). Además de la PTH, otras hormonas que ejercen regulación endocrina sobre la actividad de la 1α-hidroxilasa son los estrógenos, la calcitonina, la prolactina, la hormona de crecimiento y la insulina. Su efecto estimula la acción de esta enzima y favorece la producción de 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (14). Esta a su vez, interactuará con los receptores (VDR) de la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, con lo que generará dos principales efectos a citar, dentro de los múltiples relacionados, que son: promover la absorción intestinal de calcio y fósforo; y, liberar calcio y fosfato de la matriz mineral ósea. Al corregirse el déficit en la concentración sérica de calcio, se genera regulación a la baja del eje 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>-PTH, lo cual es controlado por el factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23), liberado a partir del hueso (15) (Figura 3.2).

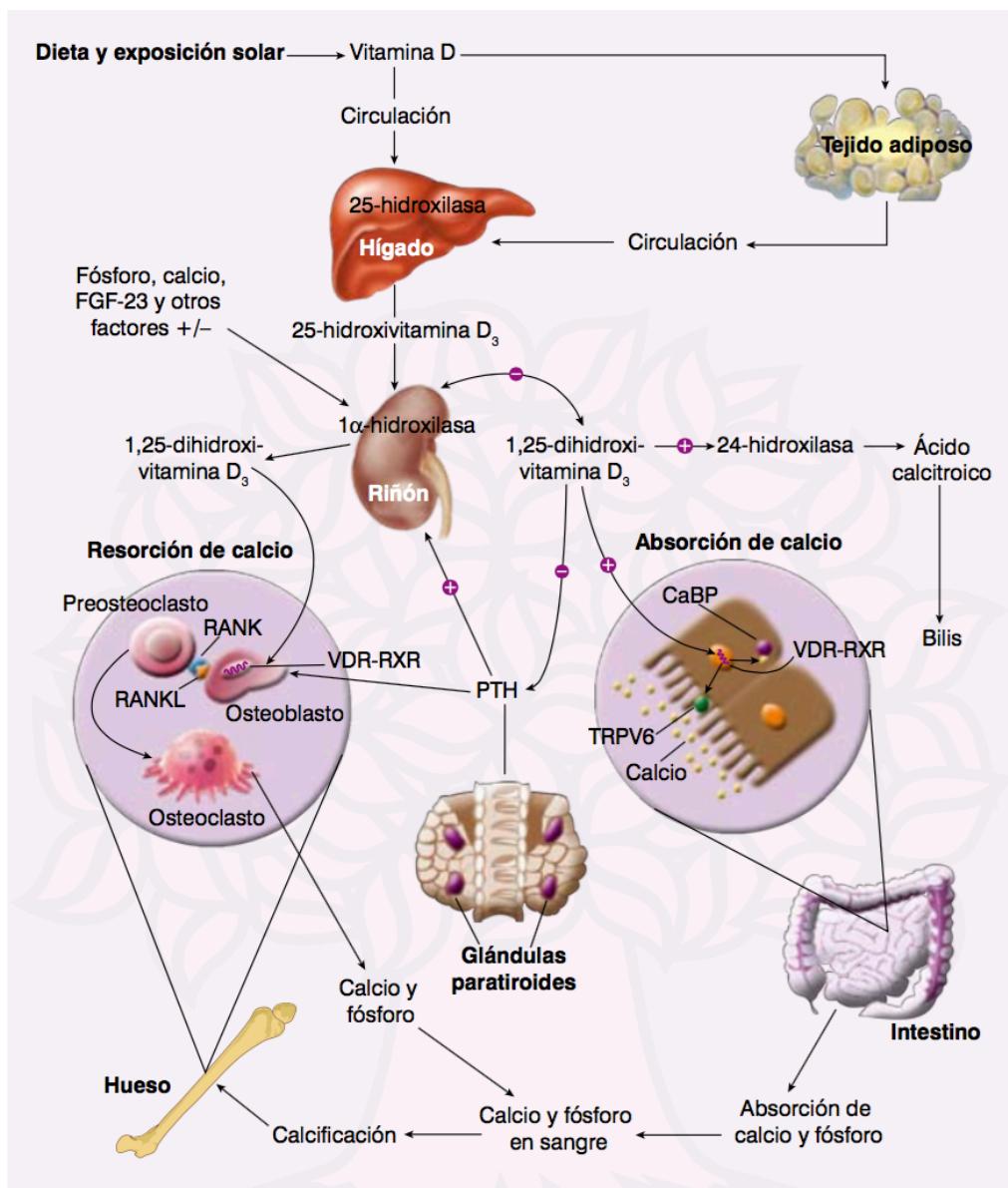


Figura 3.2. Síntesis y metabolismo de la vitamina D en la regulación del metabolismo del calcio, el fósforo y el hueso (1).

#### 4.4.2. Acciones extraesqueléticas

En cuanto a sus propiedades no tan conocidas, tiene múltiples acciones no calciotrópicas que explican la relación de su deficiencia con múltiples tipos de enfermedades tales como las autoinmunes, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, las infecciones y el cáncer (16). En las patologías no óseas en que se ha demostrado su acción, esto no demuestra un efecto causal y en muchos casos hay factores etiológicos confusores que hacen que los resultados hayan de ser observados con cautela (17).

#### 4.4.2.1. Vitamina D y cáncer

Se ha observado que la vitamina D inhibe el crecimiento de los queratinocitos y estimula su diferenciación, y que las concentraciones de vitamina D por encima de 75 mmol/l (30 ng/ml) mantienen el crecimiento celular bajo control y previenen que las células sean autónomas y se malignicen (18). Específicamente, la 1,25-dihidroxivitamina D frena el ciclo celular de las células malignas haciendo que permanezcan en las fases G0/G1 (19).

Estudios epidemiológicos han demostrado que existe asociación entre factores relacionados con bajos niveles de vitamina D, como son una latitud mayor, o menor exposición solar, y mayor incidencia de ciertos tipos de cáncer, como el de colon, mama y próstata entre otros (20,21). También se han publicado numerosos estudios que demuestran los efectos beneficiosos del estado óptimo de vitamina D sobre el riesgo de cáncer (22,23). En el estudio de Garland y colaboradores (24) se encontró que con niveles de 25-hidroxivitamina D3 de 52 ng/mL se reduce la incidencia de cáncer de mama en un 50% (en comparación con tener niveles <13 ng/mL). Así mismo, otros autores han encontrado que el riesgo de diversos tipos de cáncer se reduce al tener niveles de 25-hidroxivitamina D3 óptimos, en comparación con el riesgo asociado a tener niveles bajos (22). A mayores niveles de 25-hidroxivitamina D3, menor incidencia y menor tasa de mortalidad por cáncer de colon, mama y ovario, lo cual se comporta como una relación lineal dosis-respuesta, como se observa en la figura 3.3. La evidencia acumulada de los estudios observacionales y ensayos clínicos revela que tener niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D3 entre 40 a 60 ng/mL reduce marcadamente las tasas de incidencia y mortalidad por diversos tipos de cáncer incluyendo colon, mama y ovario, lo cual podría alcanzarse con una suplementación adecuada (20).

Otros estudios, demostraron que suplementos en personas que tienen un nivel adecuado, no disminuye el riesgo de cáncer y en cambio niveles altos pueden incluso ser un factor de riesgo de cáncer esofágico, o una mayor agresividad del cáncer de próstata (25).

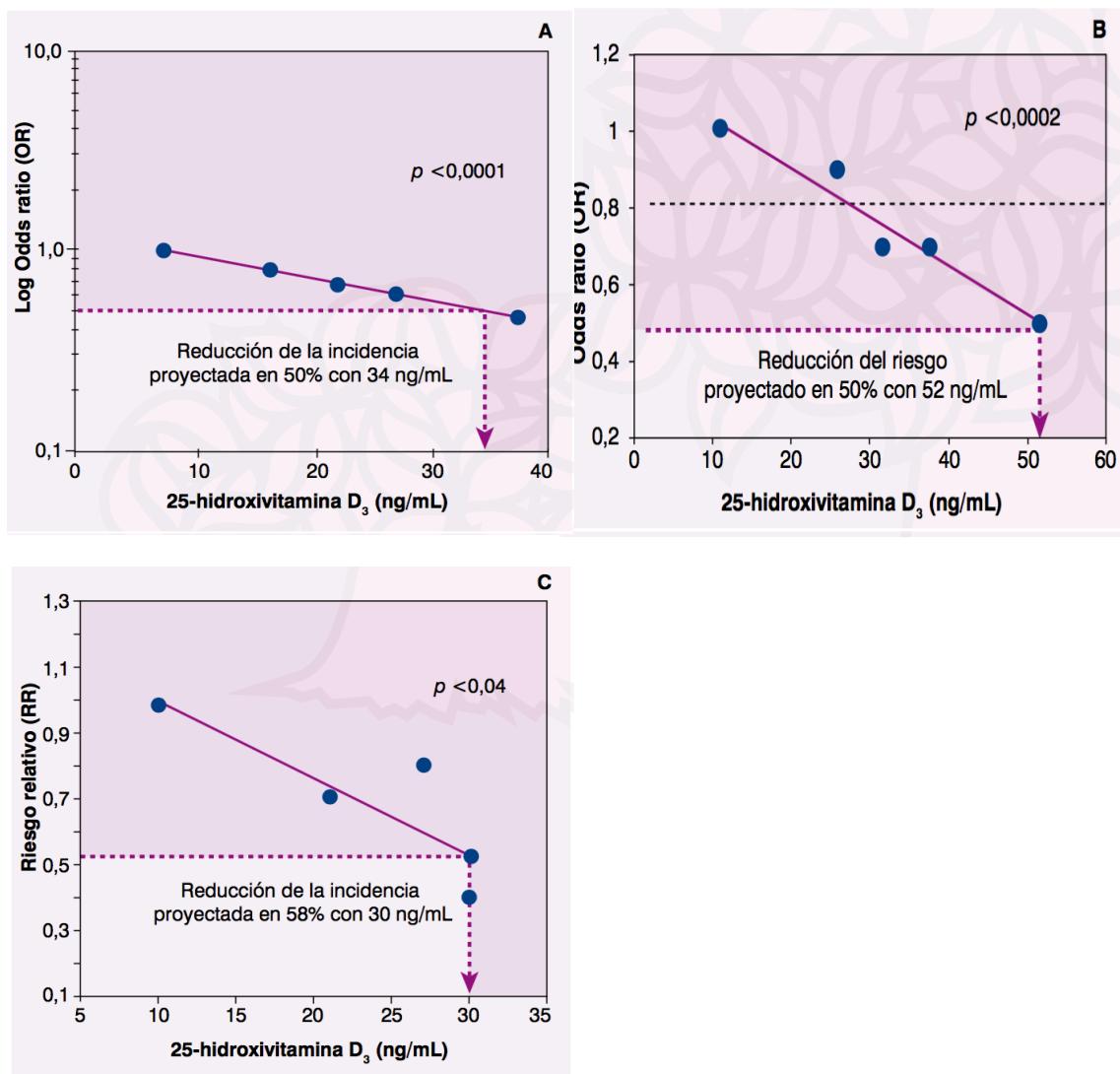


Figura 3.3. Gradiente dosis respuesta de cáncer, de acuerdo a la concentración de vitamina D. A: Cáncer colorrectal B: Cáncer de mama. C: Cáncer de ovario. Garland (24).

#### 4.4.2.2. Vitamina D y sistema Inmune

La vitamina D se expresa en la mayoría de células del sistema inmune, haciendo que aumente la efectividad de la acción del sistema inmune ante las infecciones e inhibe el desarrollo de autoinmunidad, así como el rechazo a los trasplantes (26). La relación entre la vitamina D y la función del sistema inmune fue sospechada debido a la mayor frecuencia de infecciones recurrentes de los pacientes con raquitismo, así como los que presentan enfermedades renales crónicas (27). En cuanto a las enfermedades autoinmunes, se ha demostrado que vivir a mayor latitud confiere mayor riesgo de enfermedades autoinmunes como enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, y lupus entre otras, lo cual se asocia muy probablemente a los niveles bajos de vitamina D (1).

#### 4.4.2.3. Vitamina D y enfermedades cardiovasculares

Algunos estudios han mostrado que los niveles circulantes de vitamina D podrían estar relacionados con los niveles de presión arterial y de riesgo cardiovascular (28). Interviene en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, participando así en la regulación de la presión sanguínea (4), viendo en ciertos estudios que individuos que viven a mayores latitudes con menor exposición solar, presentando así reducción en la síntesis de vitamina D endógena, y niveles más altos de presión arterial sistólica y diastólica (1). En un estudio, basado en la población de Framingham, tras un seguimiento de 5 años, se encontró que niveles de < 10 ng/ml confiere un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de 1,8 (IC 95% 1,05-3,08), en comparación con valores > 15 ng/ml, incluso tras eliminar posibles factores confusionales, como la edad, el sexo, la hipertensión, la diabetes, la dislipemia, el tabaquismo y la obesidad (Figura 3.4) (29).

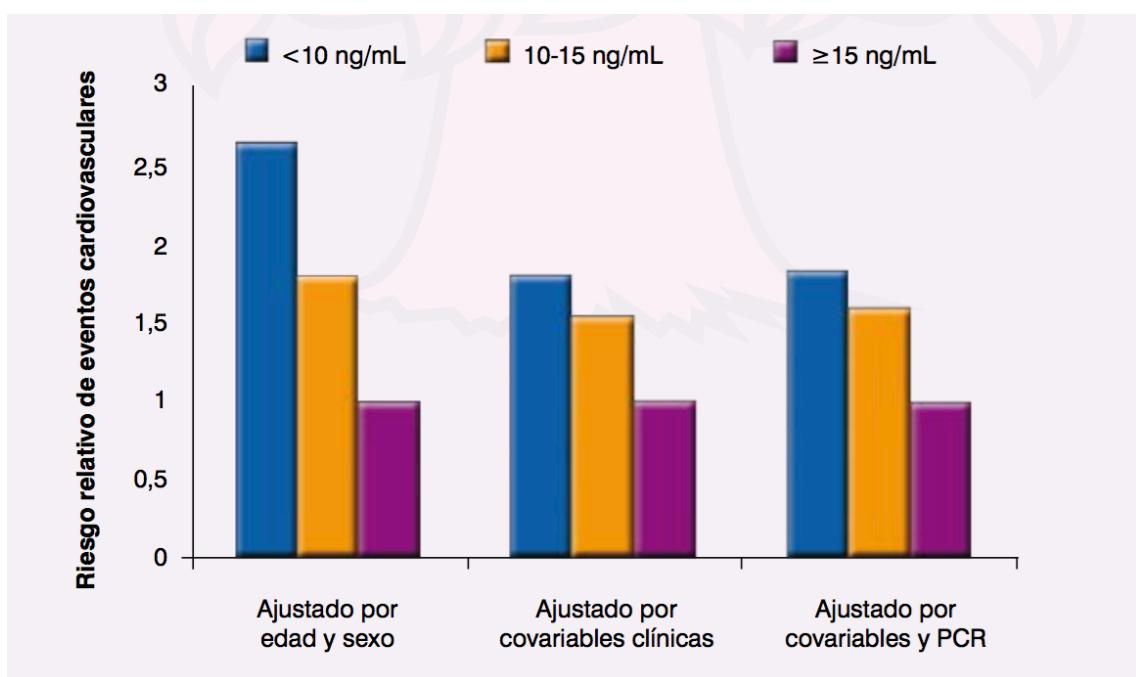


Figura 3.4. Riesgo relativo de eventos cardiovasculares a 5 años, según los niveles de 25-hidroxivitamina D3. Covariables clínicas: edad, sexo, presión arterial sistólica, tratamiento antihipertensivo, diabetes mellitus, creatinina sérica, relación colesterol total/HDL, tabaquismo e índice de masa corporal. Zuluaga (1)

#### 4.4.2.4. Vitamina D y diabetes

La vitamina D puede aumentar la secreción y la sensibilidad a la insulina, el déficit de la vitamina, confiere un mayor riesgo de sufrir diabetes mellitus tipo 1 y 2 (1). Un metaanálisis de 5 estudios observacionales de suplementación con vitamina D en la

infancia encontró una reducción de casi el 30% en el riesgo de diabetes tipo 1 en niños que habían recibido alguna vez suplementos de vitamina D (9,30–33), y se ha objetivado que los niños al debut de la diabetes tipo 1 tienen menores concentraciones de vitamina D que en comparación con sus controles normales (32-34). También hay que decir, como se ha comentado previamente, que la deficiencia de vitamina D predispone a enfermedades autoinmunes, con lo que también predispone a un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 1. Sobre la diabetes mellitus tipo 2, se ha descrito que aquellos pacientes que presentan diabetes mellitus tipo 2 presentan mejoría de la resistencia a la insulina cuando tienen mejores niveles de vitamina D, explicado debido a los receptores que existen en las células beta pancreáticas, los cuales, tras el estímulo de la vitamina D3, facilitan la producción de insulina. También encontramos estos receptores en los tejidos blancos de la insulina, favoreciendo así la sensibilidad de estos tejidos (34).

#### 4.4.2.5. Vitamina D y obesidad

La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con la obesidad (35–38) pero aún se desconoce si es como causa o como efecto. Debido a que la vitamina D circulante se deposita en el tejido adiposo, parece que la existencia de grasa corporal excesiva retendría la vitamina D. Un estudio realizado en escolares de Madrid por Rodríguez y colaboradores (39), relaciona el déficit de vitamina D con la hipertrigliceridemia, aquellos niños con un valor de vitamina D inferior a 17,4 ng/ml, tenían significativamente más triglicéridos en sangre que aquellos niños con valores superiores de vitamina D.

### 4.5. DETERMINACIÓN EN EL LABORATORIO

Debido a todas estas patologías que se han asociado a la deficiencia de vitamina D, ha aumentado exponencialmente la solicitud de determinación de 25(OH)D (2).

La determinación de la concentración plasmática de 25(OH)D proporciona la mejor medida del estado de reserva de la vitamina D, y por tanto debe ser el ensayo preferible para su evaluación. Este consenso se basa en que tanto la vitamina D ingerida como la producida en la piel se convierte, casi totalmente, en 25(OH)D en el hígado, aunque sólo una parte de esta es transformada a su metabolito activo. También porque se trata de un metabolito estable y el mayoritario en el suero (2,5).

El debate surge cuando se tiene que pensar si el aumento del gasto que supone la

determinación justificaría su determinación en la población general, sabiendo que aporta el dato de las semanas previas y no a largo plazo. También hay que tener en cuenta que no se conocen los valores ideales de referencia y que los valores obtenidos pueden ser diferentes según los laboratorios. Previamente, la deficiencia de vitamina D3 se definía como niveles < 10ng/ml asociados al estado clínico de raquitismo, sin embargo en 1997 Chapuy y colaboradores (40) la basaron en la relación inversamente proporcional que existe entre los niveles de 25-hidroxivitamina D3 y las concentraciones séricas de PTH, siendo los niveles de vitamina D3 inadecuados mientras se acompañasen de una elevación compensatoria de la PTH. Por todo ello, se llegó a la conclusión de que el estatus óptimo de la vitamina D era más alto del que se pensaba inicialmente, introduciéndose un nuevo término de "insuficiencia de vitamina D" para describir aquellos individuos con concentraciones séricas mayores a los que se definen como deficiencia pero que todavía son menores que los niveles óptimos (41).

El valor de referencia más admitido es de 30 ng/ml (75 nmol/L) hasta 100 ng/ml. Por debajo de 29 ng/ml se consideraría insuficiente, siendo por debajo de 10 ng/ml deficiente. Niveles mayores a 100 ng/ml se considerarían intoxicación potencial. (tabla 3.2) (42). Según la OMS valores inferiores a 20 ng/ml se considera hipovitaminosis D.

<b>Deficiencia vitamina D</b>	<b>&lt;10 ng/ml (&lt; 25 nmol/L)</b>
<b>Insuficiencia vitamina D</b>	<b>10-29 ng/ml (25-74 nmol/L)</b>
<b>Suficiente</b>	<b>30-100 ng/ml (75-250 nmol/L)</b>
<b>Intoxicación potencial</b>	<b>&gt;100 ng/ml (&gt;250 nmol/L)</b>

Tabla 3.2. Rango de vitamina D. (Conversión ng/mL x 2,5 = nmol/L).

Es importante tener en cuenta que los términos deficiencia o insuficiencia no conllevan una enfermedad clínicamente manifiesta, como ocurre con otras vitaminas como la vitamina C que supondría un escorbuto. En el caso de la vitamina D, además de ser un micronutriente esencial, debe considerarse como una hormona involucrada en un complejo sistema endocrino que regula la homeostasis mineral, protege la integridad del esqueleto y modula el crecimiento y la diferenciación celular en una amplia variedad de tejidos, por lo que estos estados de deficiencia e insuficiencia, implican un mayor riesgo de las múltiples enfermedades que se han comentado

previamente, así como una alteración en la regulación del metabolismo fosfocalcico.

En las últimas décadas, numerosos estudios muestran el resurgir del raquitismo nutricional. En España, la insuficiencia, e incluso franca deficiencia de calcifediol constituye una pandemia, que afecta a más de la mitad de la población: niños, jóvenes, adultos, mujeres postmenopáusicas y ancianos (4). En España, pese a que posee una climatología benigna para la síntesis de vitamina D, los niveles son semejantes o inferiores a los descritos para zonas más al norte de Europa (1). La insuficiencia de vitamina D en España no depende de la zona geográfica, puesto que niveles bajos de vitamina D pueden encontrarse, independientemente de la exposición al sol, con variación estacional, la cual no siempre se normaliza tras el verano-otoño.

#### **4.6. FUENTES DE VITAMINA D**

La fuente principal de vitamina D es el sol. Se considera que el 80-90% de la Vitamina D que tenemos proviene de la síntesis cutánea a partir de la acción de la radiación ultravioleta (6,10), mientras que las dietas occidentales únicamente aportan el 10% del total de la concentración de vitamina D en el organismo. Solo unos pocos alimentos tienen de forma natural cantidades sustanciales de vitamina D y son muy pocos los alimentos que actualmente están reforzados con vitamina D. En la tabla 3.3 se expone la cantidad de vitamina D de distintos alimentos, aunque esto puede verse influenciado por el estado del alimento así como la forma de prepararlo (2). La leche materna posee un bajo contenido en vitamina D, que varía dependiendo de las reservas maternas, la alimentación y la exposición solar (7,10,18).

En cuanto a la suplementación de los alimentos, esa varía en diferentes partes del mundo. Se realiza con el objetivo de asegurar un aporte poblacional de vitamina D adecuado que erradique el raquitismo. En España, por ejemplo, la suplementación no está muy implementada, salvo en fórmulas adaptadas, cereales infantiles y algún otro alimento (tabla 3.4)(2).

ALIMENTOS	VITAMINA D
<b>Leche de vaca</b>	3-40 UI/L
<b>Leche con calcio y vitamina D</b>	30-32 UI/100g
<b>Mantequilla</b>	30-32 UI/100g
<b>Yogur /Petit suisse</b>	2,4 UI/100g // 8 UI/100g
<b>Queso:</b>	
• <b>Queso camembert</b>	• 6,8 UI/100g
• <b>Queso cheddar</b>	• 10,4 UI/100g
• <b>Queso parmesano</b>	• 18,4 UI/100g
• <b>Queso emmenthal</b>	• 44 UI/100g
• <b>Queso de bola</b>	• 7,2 UI/100g
• <b>Queso de Burgos</b>	• 8 UI/100g
• <b>Queso manchego seco</b>	• 80 UI/100g
<b>Huevo</b>	70 UI/100 g
<b>Pescado</b>	
• <b>Caballa del atlántico (en bruto)</b>	• 360 UI/100 g
• <b>Bacalao (en bruto)</b>	• 44 UI/100 g
• <b>Bonito-arenque-atún</b>	• 800-900-1000 UI/100 g
• <b>Boquerón-sardina-salmón</b>	• 280-320 UI/100 g
• <b>Jurel, palometa</b>	• 640 UI/100 g
• <b>Congrio</b>	• 800UI/100gr
• <b>Langostinos</b>	• 720 UI/100 g
• <b>Anchoas en aceite</b>	• 472 UI/100 g
• <b>Salmón ahumado</b>	• 800 UI/100 g
• <b>Conervas de atún/sardinias/salmón/caballa en aceite</b>	• 224-332 UI/100 g
<b>Hígado de ternera /Hígado de pollo</b>	15-50 UI/100g // 80 UI/100g
<b>Setas shitake secas</b>	1660 UI/100g

Tabla 3.3. Contenido aproximado de vitamina D de diferentes alimentos

<b>Fórmula adaptada inicio</b>	<b>40-56 UI/100 ml</b>
<b>Fórmula adaptada continuación</b>	<b>45-80 UI/100 ml</b>
<b>Fórmula adaptada crecimiento</b>	<b>44-60 UI/100 ml</b>
<b>Fórmula sin lactosa</b>	<b>40-52 UI/100 ml</b>
<b>Fórmula hidrolizada</b>	<b>35-52 UI/100 ml</b>
<b>Fórmula prematuros/bajo peso</b>	<b>52-120 UI/100 ml</b>
<b>Cereales infantiles</b>	<b>300 UI/100 g</b>
<b>Yogur de leche adaptada</b>	<b>72 UI/unidad</b>

*Tabla 3.4. Alimentos infantiles fortificados con vitamina D en España.*

A lo largo de la historia, la luz solar ha satisfecho la mayoría de los requerimientos de vitamina D del ser humano. La síntesis cutánea depende de varios factores, entre los que cabe destacar la estación del año, la hora del día, la latitud, la contaminación ambiental y la pigmentación de la piel (1,2,4).

La incidencia de los rayos UVB disminuye con el aumento de latitud, debido al aumento del ángulo del cenit solar, la mayoría de los fotones UVB son absorbidos por el ozono estratosférico, haciendo que dichos fotones precisen un mayor recorrido para llegar a la superficie terrestre, habiendo una mayor dispersión y absorción de los rayos UV por lo que se inactivan haciendo que la síntesis de vitamina D este muy limitada o sea nula (4). También durante las horas más tempranas y más tardías del día, los rayos penetran más oblicuamente, por ello en estas horas sólo se producen pequeñas cantidades de vitamina D en la piel. El único momento del día que llegan suficientes fotones de UVB para producir vitamina D cutánea es entre las 10 y las 15 horas de los meses de primavera, verano y otoño (2).

Así mismo, se forma muy poca cantidad de vitamina D durante los meses de invierno, debido al aumento de ropa de abrigo, la disminución del tiempo pasado fuera de casa y la disminución de la radiación UV que alcanza la superficie terrestre por la mayor oblicuidad de los rayos solares, no consiguiendo el umbral mínimo requerido para inducir la síntesis de vitamina D y, por lo tanto, su producción es insignificante durante estos meses (10,43).

#### **4.7. POBLACIÓN EN RIESGO**

Hoy en día, aunque el exceso de exposición solar es una causa infrecuente de intoxicación por vitamina D, los cambios en el estilo de vida actuales han generado una menor exposición solar de la población en general, y de los niños en particular, condicionando la reaparición del déficit de vitamina D y el raquitismo nutricional como un problema de salud mundial. Esto se debe a los movimientos migratorios y a las campañas de salud pública, que aconsejan la evitación del sol en los niños por el riesgo de cáncer de piel asociado a la exposición a la luz UV. Sin embargo, es difícil estimar cuál es la exposición solar adecuada para equilibrar la balanza entre riesgo y beneficio.

Por ello, dada la escasez de los efectos adversos de los suplementos de vitamina D a las dosis recomendadas, y hasta que no existan unas recomendaciones bien equilibradas de protección solar que aseguren un estado de suficiencia de vitamina D sin incrementar significativamente el riesgo de desarrollar cáncer inducido por la luz UV, parece adecuada la suplementación con vitamina D en niños que se exponen escasamente al sol o lo hacen siempre con protección solar o, por tradiciones culturales, llevan prácticamente todo el cuerpo cubierto con ropa o son de piel oscura (44).

También hay que incluir en este grupo de riesgo a los lactantes amamantados (45). In útero el feto es completamente dependiente de la vitamina D materna. Dado que la vida media de la 25-hidroxivitamina D3 es de 2 a 3 semanas, tras el parto pueden tener niveles adecuados hasta 8 semanas después. Se sabe que la leche humana es la mejor fuente de nutrición para los lactantes a término, pero su contenido de vitamina D es insuficiente para reunir la ingesta recomendada. Los cambios en los hábitos de vida han hecho que las mujeres gestantes y las que están amamantando tengan una exposición muy limitada al sol, por tanto su leche tiene bajo contenido en vitamina D. Por otro lado, los lactantes, sobre todo los muy pequeños, prácticamente no se exponen al sol, de tal forma que los que están amamantados, ni a través de la leche ni por la exposición solar consiguen niveles adecuados de vitamina D (18,44).

Ya se han publicado varios estudios españoles que señalan que una gran parte de la población presenta déficit de vitamina D. Así, en un estudio realizado en España en población ambulatoria mayor de 64 años sin factores de riesgo conocidos de hipovitaminosis, la prevalencia de hipovitaminosis (definida como niveles de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) <25 ng/ml) fue del 87% (46).

En otro estudio, el 61% de estudiantes universitarios sanos de Canarias

presentaban déficit o insuficiencia de vitamina D (niveles de 25(OH)D <30 ng/ml) y el 32% niveles inferiores a 20 ng/ml (47).

Múltiples estudios realizados en otros países (Tailandia, Francia, Italia, Irlanda, EEUU, Corea..) en población pediátrica han demostrado una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D y la necesidad que eso conlleva de una suplementación externa (48–51).

Otro punto que cabe tener en cuenta en nuestro país, debido a la llegada masiva de inmigración en los últimos años, es que determinados grupos presentan un riesgo más elevado de padecer un estado de hipovitaminosis D y de raquitismo carencial. Hay que tener en cuenta que la carencia de vitamina D es más severa en población inmigrante de raza negra o piel oscura procedentes de países en vías de desarrollo.

Uno de los grupos de riesgo son las etnias o razas con una pigmentación más oscura de la piel, lo que afectaría a los inmigrantes africanos, sobre todo subsaharianos, y también a la mayoría de hispanoamericanos. El otro gran grupo de riesgo son los inmigrantes, sobre todo de sexo femenino, que por sus prácticas religiosas o culturales suelen llevar cubierta la mayor parte de su superficie corporal, lo que limita en gran medida la correcta síntesis cutánea de vitamina D. Ante esta situación, el pediatra, sobre todo en atención primaria, debe estar muy alerta para identificar a estos niños y adolescentes de mayor riesgo y asegurar una correcta ingesta de vitamina D a través de la alimentación o de la suplementación con preparados vitamínicos comerciales (52,53).

Esto lo demostraron mediante un trabajo en la población pediátrica realizado en Gerona a 307 niños menores de 6 años de edad, donde se observó que el 8% de los niños de origen caucásico, el 18% de los subsaharianos, el 34.5% de los magrebíes y el 64% de los niños de origen pakistaní presentaban déficit de vitamina D (45).

Por último, se debe recordar que hay familias que siguen una dieta vegetariana estricta en la que los niños no reciben lácteos, sino bebidas alternativas que no suelen estar suplementadas con calcio ni vitamina D. Aun en el caso de que siguieran una dieta ovo- lacto-vegetariana o tomaran bebidas suplementadas con calcio y vitamina D, el alto contenido de estas dietas en fibra y fitatos disminuye la absorción de calcio, por lo que seguirían en riesgo de padecer un raquitismo nutricional. En estas familias es muy importante realizar una buena historia alimentaria para detectar posibles déficit y ofrecer los consejos adecuados para disminuir el riesgo de hipovitaminosis D (10,18).

#### **4.8. RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS**

Las cantidades promedio de vitamina D que las personas deben ingerir dependen de la edad. En España, el grupo de trabajo sobre prevención en la infancia y adolescencia, de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria y el Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría, siguen estas recomendaciones aunque con algunos matices (2,7,43):

1. Los lactantes menores de un año lactados al pecho deben recibir un suplemento de 400 UI/día de vitamina D, iniciando su administración en los primeros días de vida. Todos los lactantes menores de un año que ingieren menos de un litro diario de leche enriquecida con vitamina D han de recibir un suplemento de 400 UI/día (recomendación grado B).
2. Los niños o adolescentes que tienen factores de riesgo de déficit de vitamina D y que no obtienen 400 UI/día con la ingesta de un litro de leche enriquecida o alimentos enriquecidos o una adecuada exposición solar, deben recibir un suplemento de vitamina D de 400 UI/día (recomendación grado B).
3. En los niños mayores de un año o adolescentes, de forma general, se recomienda para la adecuada producción de vitamina D la exposición al sol de mediodía sin protección durante 10-15 min al día durante la primavera, el verano y el otoño teniendo el rostro y parte de los brazos al descubierto. En invierno, por encima de 42° de latitud norte, no se producirá vitamina D (recomendación grado I).
4. Los niños prematuros menores de un año de edad corregida precisan una ingesta de vitamina D de 200 UI/kg/día hasta un máximo de 400 UI/día (recomendación grado A).

Recientemente, algunos grupos de trabajo, entre los que se encuentran asociaciones endocrinológicas y otras pediátricas, han cambiado estas recomendaciones, sugiriendo que las necesidades de vitamina D en mayores de un año serían de 600 UI/día para mantener los beneficios no esqueléticos de la vitamina D (3,17,34,54).

A pesar de estas recomendaciones, todavía no hay estudios que demuestren que la suplementación galénica universal con vitamina D sea imprescindible para la mejora de la salud de la población. Idealmente, la decisión de indicar vitamina D en forma galénica se habría de realizar individualmente, teniendo en cuenta la dieta (ingesta o no de alimentos ricos en vitamina D o suplementados con ella), la exposición al sol, la época del año, la latitud donde se vive, la raza y el grado de aceptación, considerada

de forma realista, de modificación de hábitos. En el lactante también hay que considerar todas las variables anteriores en su madre y si ha sido prematuro o no. Pero a efectos prácticos y de salud pública, puede ser útil asegurar una ingesta mínima de manera cómoda y fácil mediante las suplementaciones universales.

Los suplementos de vitamina D comercializados pueden estar preparados a partir de vitamina D2 o D3. Previamente se pensaba que el potencial de las dos formas de vitamina D era similar (D2 o ergocalciferol y D3 o colecalciferol), siendo ambas intercambiables y equivalentes. En algunos estudios se demuestra que la vitamina D3 puede ser de 1,7 hasta 3 veces más potente que la vitamina D2 en su capacidad para elevar los niveles de 25(OH)D (18,44,55–57). En el estudio realizado por Heany y colaboradores, demostraron que al tratar individuos sanos, la vitamina D3 es 83% más eficaz en aumentar y mantener niveles de 25(OH)D, y además produce hasta 2 y 3 veces mayor número de depósitos que los que induce la vitamina D2 (58).

En España está comercializada la vitamina D3 en gotas y cada gota corresponde a 66 UI de vitamina D. Para la profilaxis en casos de malabsorción se recomienda el calcifediol, soluble en agua, en gotas, cada gota proporciona 240 UI de vitamina D, o en ampollas, cada una tiene 15.960 UI (2).

#### **4.9. JUSTIFICACIÓN**

Debido a que se han publicado múltiples estudios que sugieren que la vitamina D desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la inmunidad natural (26) , y se ha implicado en la prevención de infecciones (27), enfermedades autoinmunes (16), cáncer (19–21,23,24), osteoporosis (4,59), enfermedades cardiovasculares (22,28,29), obesidad (30,36,38,60), diabetes mellitus (9,32,33), así como enfermedades psiquiátricas (61), y que nos encontramos ante el resurgir de la deficiencia de vitamina D y el raquitismo en la actualidad (40,52), parece importante y de gran utilidad conocer los niveles en nuestra población infantil sana, para saber si las recomendaciones preventivas actuales son suficientes en la población pediátrica, donde tan importante es la mineralización ósea.

## **5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **5.1. OBJETIVO GENERAL**

Conocer los niveles de vitamina D en población pediátrica sana de Aragón.

### **5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Comprobar cuales son los factores que influyen tanto socioculturales como geográficos y de profilaxis, en los niveles de vitamina D en la población pediátrica sana.
- Analizar la situación actual de profilaxis de vitamina D en edad pediátrica y valorar la eficacia de las recomendaciones actuales de profilaxis y si son suficientes en nuestra población para alcanzar niveles óptimos.
- Analizar si el déficit de vitamina D se asocia con una mayor incidencia de fracturas y dislipemia.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1. MUESTRA**

Estudio prospectivo de Diciembre de 2014 a Mayo 2016 de niños sanos de Aragón, a los que se le realizó el estudio de la vitamina D, tras una extracción analítica como preoperatorio de una cirugía menor ambulatoria. Todo ello tras información al paciente y a la familia y firma del consentimiento informado.

### **6.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN**

#### **6.2.1. Criterios de inclusión**

Pacientes de entre 1 año y 15 años que iban a someterse a una intervención de cirugía menor (Fimosis, criotorquidia, urológica, traumatológicas...), cuya patología no influyera en los valores del estudio y precisaran una analítica preoperatoria para poder añadir los valores del estudio previa información al paciente y firma del consentimiento informado.

#### **6.2.2. Criterios de exclusión**

Los pacientes que, habiendo firmado el consentimiento informado, presentaban algún tipo de patología que pudiera alterar los resultados del estudio, como patologías endocrinológicas, prematuridad o fracturas activas en tratamiento ortopédico.

### **6.3. MÉTODOS**

Tras firmar el consentimiento informado (Anexo 2) se procedió a llenar una breve encuesta (Anexo 3) de datos epidemiológicos y clínicos. Se procedió a la realización de una exploración física y antropométrica, así como la realización del estudio analítico para el cual se había creado específicamente una analítica con distintos parámetros (Anexo 4).

### **6.4. VARIABLES A ANALIZAR**

1. Parámetros epidemiológicos:
  1. Fecha de nacimiento
  2. Sexo
  3. Zona de residencia: rural o urbana
  4. Etnia
  5. Origen geográfico de los progenitores
2. Parámetros clínicos
  1. Profilaxis actual
  2. Profilaxis previa, tiempo de esta
  3. Fracturas sufridas
3. Datos antropométricos (en z-score):
  1. Peso,
  2. Talla,
  3. IMC,
  4. Fototipo de piel del paciente.
4. Datos analíticos:
  1. PTHi
  2. Calcio, Fósforo y Magnesio
  3. Metabolismos lipídico: Colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos.
  4. Proteínas totales y albúmina
  5. Metabolismo hepático: GOT, GPT, Fosfatasa alcalina
  6. Calcitonina
  7. Fosfatasa alcalina ósea
  8. Vitamina D

## **6.5. ASPECTOS ÉTICOS**

El proyecto ha sido presentado y aprobado por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) para garantizar que se cumplen los principios éticos de investigación en seres humanos.

### **- Hoja de información para el paciente y formulario de consentimiento informado.**

Se pidió autorización a todos los representantes legales de los participantes en este estudio para la utilización de los datos recogidos en su historia clínica. Se proporcionó a cada paciente una Hoja de Información (anexo 1), en la cual se indicaba que se tendría acceso a sus datos personales contenidos en la historia clínica y donde se solicitaba su consentimiento para acceder y tratar sus datos de forma confidencial. Se solicitaba así mismo, al representante legal del paciente, la firma del Formulario de Consentimiento Informado (anexo 2), y una vez cumplimentado se entregaba la hoja de información, custodiando el investigador en su poder el Consentimiento Informado firmado.

### **- Confidencialidad de los datos**

Los datos han sido recogidos y registrados garantizando la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos en el estudio, cumpliéndose en todo momento lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

## **6.6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Se ha realizado una revisión bibliográfica en las bases de datos de Embase, Pubmed, Science Direct, UptoDate de los artículos publicados en los últimos XX años sobre la vitamina D y el metabolismo fosfocalcico, así como su profilaxis y aspectos sobre el déficit de esta. Se han seleccionado los artículos más interesantes, y de sus referencias, las más relevantes.

## **6.7. ANÁLISIS Y BASE DE DATOS**

Para la realización de la base de datos, los gráficos y el estudio descriptivo y analítico se utilizó el programa Stadistical Package for the Social Sciencers (SPSS) versión 22.0. Los resultados descriptivos se expresaron en forma de media aritmética y mediana, con desviaciones estándar y rangos para las variables cuantitativas, para las cualitativas se usaron frecuencias y porcentajes, analizándose mediante los test estadísticos Chi-cuadrado, y t de Student para datos no apareados.

## **6.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Una de las limitaciones importantes del estudio es el reducido tamaño muestral, ya que no existe un gran número de pacientes sometidos a cirugías en la edad pediátrica que no presenten ningún tipo de patología, por lo que el reclutamiento de pacientes es lento, lo que hace a su vez que se demore en el tiempo.

Debido a que se abarcan todas las edades comprendidas entre el año y los 15 años, existe una gran variabilidad de la muestra, no teniendo en cuenta ciertos aspectos que podrían ser relevantes, como el estadio puberal, el cual puede afectar al estado de calcificación ósea.

Existe así mismo poca variedad étnica, ya que la mayoría de nuestros pacientes son de origen caucásico lo que hace que presenten fototipos muy similares.

También existe una limitación a la hora de que no se valora la vitamina D procedente de la ingesta, aunque esta no sea la mayoritaria en el organismo, ya que las encuestas dietéticas son complicadas de realizar y muchas veces no son precisas si no se realizan correctamente. Tampoco se tuvo en cuenta el uso de protectores solares ni la toma de suplementos alimenticios salvo la profilaxis de vitamina D.

## 7. RESULTADOS

### 7.1. ANALISIS DESCRIPTIVO DEL TOTAL DE LA MUESTRA

El estudio se realizó en un total de 107 pacientes, de los cuales 84 fueron varones (78,5%) y 23 mujeres (21,5%) (Figura 6.1).

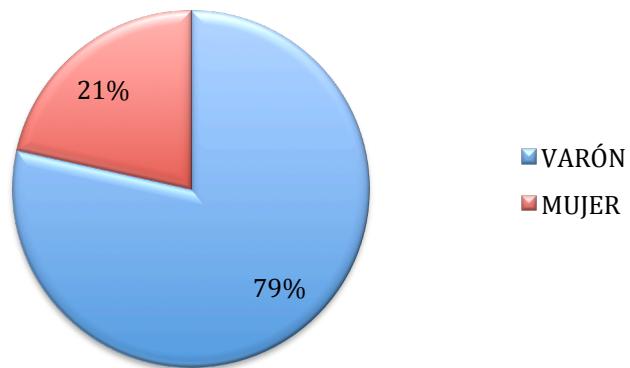


Figura 6.1. Incidencia según sexo del total de la muestra

La muestra se obtuvo desde Diciembre de 2014 hasta Junio de 2016, con un pico máximo de extracción entre los meses de mayo y Junio de 2015 (Figura 6.2).

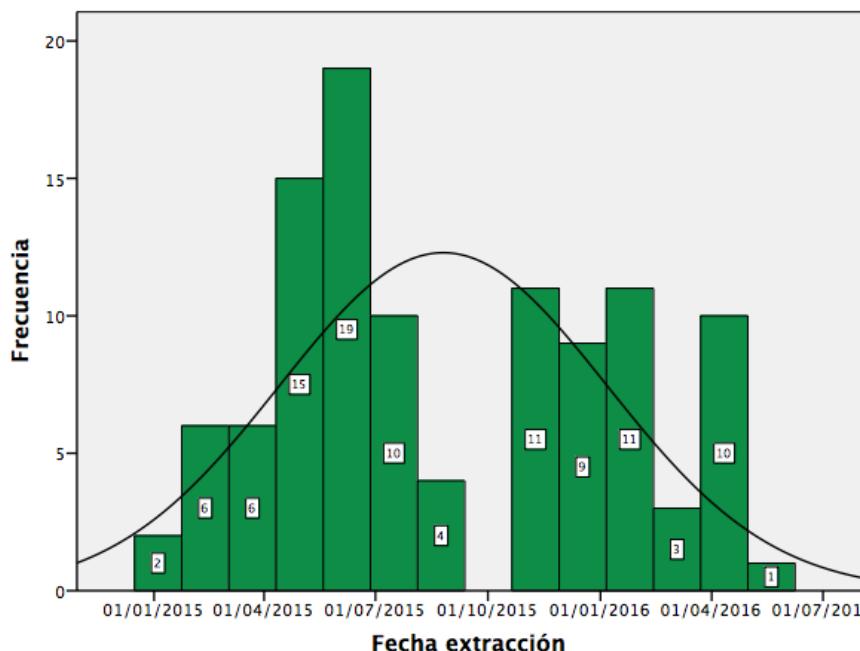


Figura 6.2. Frecuencia de extracción por meses.

La muestra estaba formado por edades comprendidas entre los 1,18 años y los 14,85 años, con una media de edad de 7,17 años  $\pm$  3,79 años (Tabla 6.1). El grupo etario más frecuente fue el comprendido entre los 6 y los 11 años de niños escolares (40,19%), seguido por el de niños preescolares de 2 a 5 años (39,25%) (Figura 6.3).

EDAD	
<b>Media</b>	7,1724
<b>Mediana</b>	6,3671
<b>Moda</b>	4,61
<b>Desviación estandar</b>	3,79965
<b>Mínimo</b>	1,18
<b>Máximo</b>	14,85

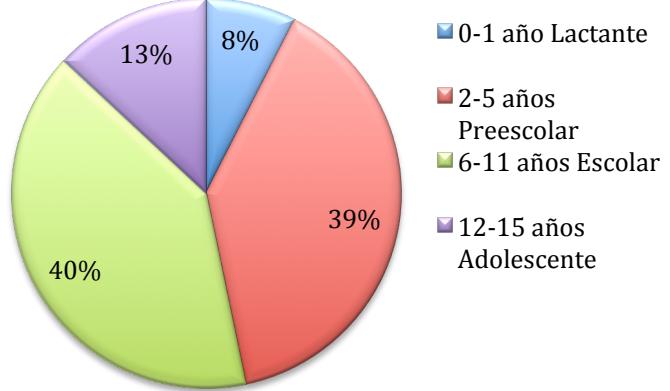


Tabla 6.1. Edad

Figura 6.3. Grupos etarios

Atendiendo al tipo de procedencia, 98 niños eran caucásicos (91,6%), 4 africanos (3,7%) y 5 amerindios (4,7%) (tabla 6.2). En relación con el país de origen de sus antecesores y no de su lugar de nacimiento ya que todos habían nacido en Aragón, 90 niños eran de procedencia española (86%), 6 de Rumania (5,6%), 3 de Ecuador (2,8%), 2 de Bulgaria (1,9%), 1 de Marruecos (0,9%), 1 de Argelia (0,9%), 1 de Bolivia (0,9%) y hubo dos familias procedente de África y otra de Sudamérica que no quisieron revelar su país natal (Tabla 6.3 y Figura 6.4).

	Frecuencia	Porcentaje
Caucásico	98	91,6 %
Africano	4	3,7 %
Amerindio	5	4,7 %

Tabla 6.2. Procedencia

	Frecuencia	Porcentaje
<b>España</b>	90	84,1 %
<b>Marruecos</b>	1	0,9 %
<b>Argelia</b>	1	0,9 %
<b>Ecuador</b>	3	2,8 %
<b>Rumania</b>	6	5,6 %
<b>Bolivia</b>	1	0,9 %
<b>Bulgaria</b>	2	1,9 %
<b>No responden</b>	3	2,8 %

Tabla 6.3. País de origen de los antecesores

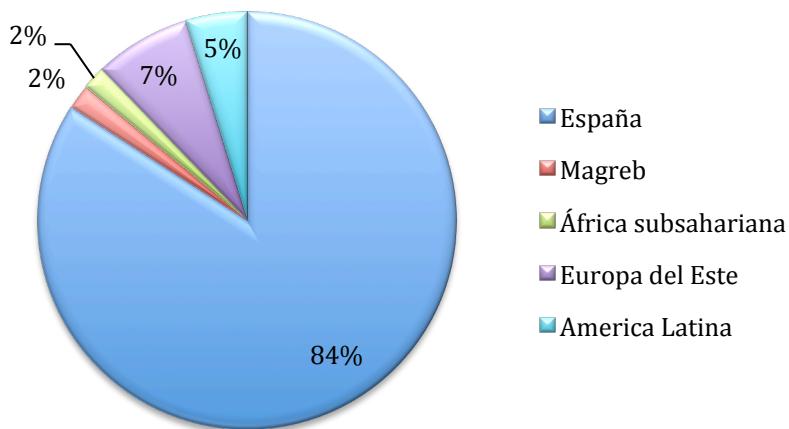
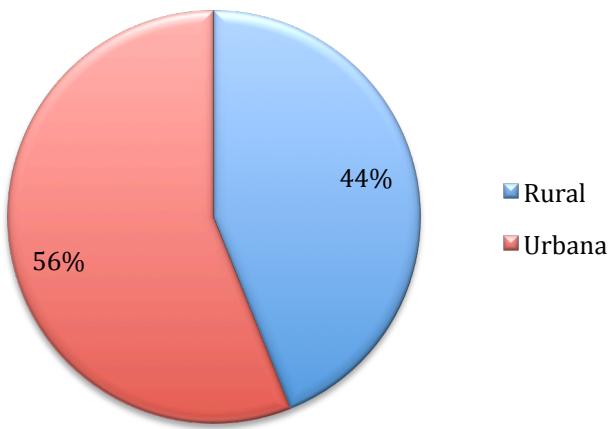


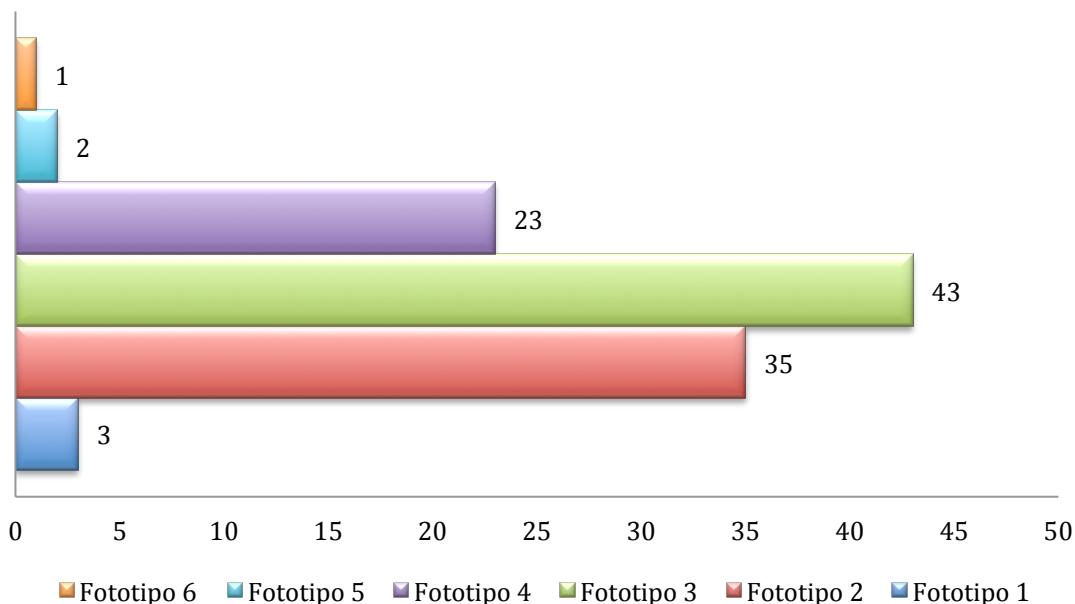
Figura 6.4. País de origen de los antecesores agrupados por zonas geográficas

En cuanto al tipo de vivienda 47 niños de la muestra vivían en zona rural (43,9%), mientras que 60 lo hacían en zona urbana (56,1%) (Figura 6.5) considerándose núcleo urbano aquellas poblaciones con 10000 habitantes o más, esto es: Zaragoza, Huesca, Teruel, Calatayud, Utebo, Monzón, Barbastro, Ejea de los Caballeros, Alcañiz, Fraga, Jaca, Cuarte de Huerva, Tarazona.



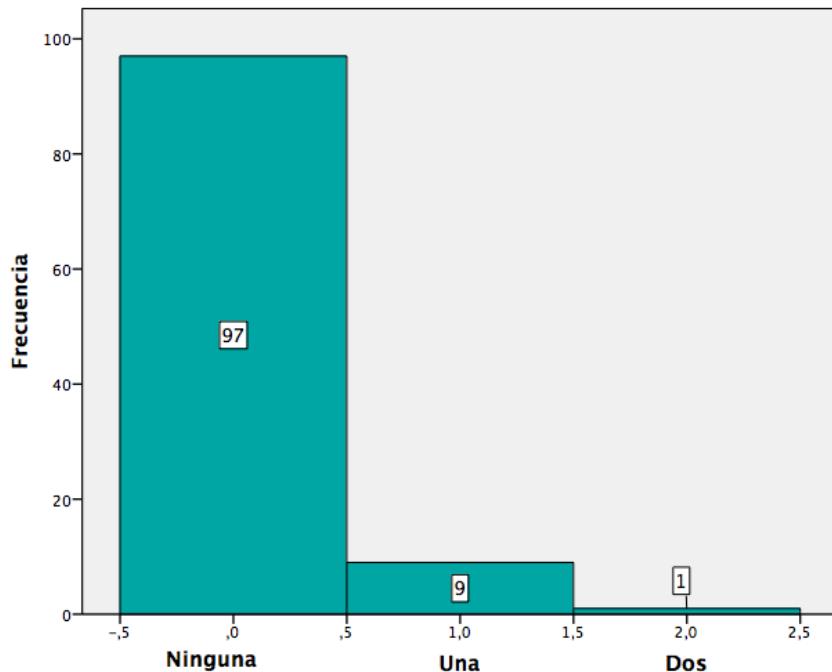
*Figura 6.5. Vivienda rural o urbana*

Si atendemos al fototipo según criterio subjetivo del entrevistador (ver anexo 3) el grueso de la muestra estaba comprendido entre los fototipos intermedios: 43 niños tenían un fototipo tipo 3 (40,2%), 35 niños un fototipo 2 (32,7%), 23 niños un fototipo 4 (21,5%); mientras que los fototipos extremos, tanto de piel más clara como más oscura tenían pocos representantes: 3 niños un fototipo 1 (2,8%), 2 niños un fototipo 5 (1,9%) y 1 sólo niño un fototipo 6 (0,9%) (Figura 6.6).



*Figura 6.6. Tipos de Fototipo*

Se preguntó a los niños por antecedentes de fracturas confirmadas radiológicamente habiendo tenido 10 de ellos alguna fractura previamente y no durante la realización del estudio (9,3%). En un caso había presentado 2 fracturas (0,9%)(Figura 6.7).



*Figura 6.7. Fracturas y número de fracturas*

Ningún niño estaba realizando profilaxis con vitamina D oral en el momento del estudio. En cuanto a la profilaxis previa realizada, 13 niños no la habían recibido nunca (12,1%), 76 si que la habían tomado previamente (71%), mientras que 18 niños no recordaban habérsela dado o no (16,8%) (Tabla 6.4). De los pacientes que si que habían realizado la profilaxis se les preguntó cuantos meses, en 55 niños dijeron haberla tomado el primer año de vida (72,4%), coincidiendo con las recomendaciones actuales. En 3 niños no se recordaba los meses de administración (3,9%), 6 niños lo habían recibido sólo durante los 3 primeros meses de vida (7,9%), 4 hasta los 5 o 6 meses (5,3%), 7 hasta los 8 o 10 meses (9,2%) y un niño lo había recibido un total de 2 años (1,3%) (Figura 6.8).

	Frecuencia	Porcentaje
No	13	12,1 %
Si	76	71,0 %
No recuerdan	18	16,8 %

Tabla 6.4. Profilaxis con Vitamina D previamente.

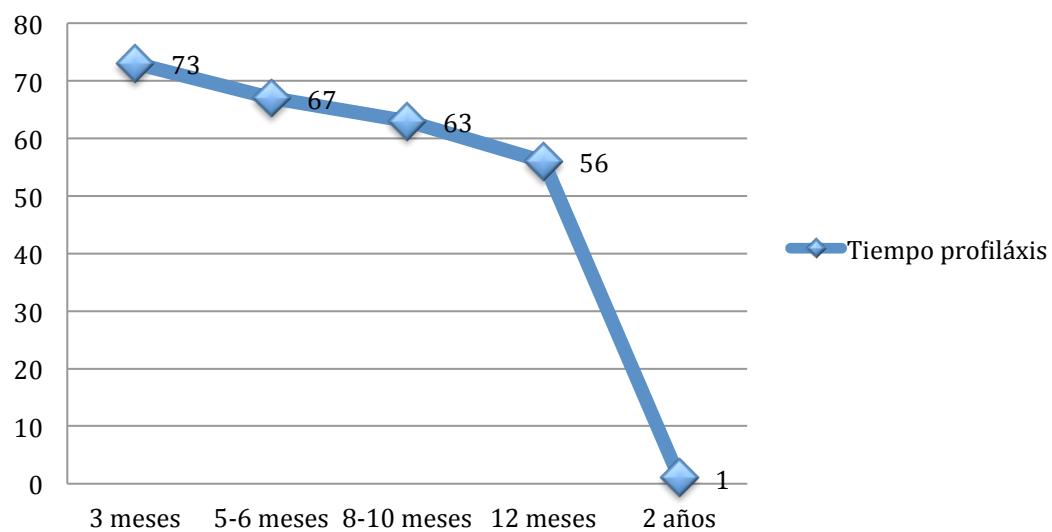


Figura 6.8. Tiempo de profilaxis

Se estudiaron los parámetros antropométricos de la muestra: Los Z Scores de peso estaban comprendidos entre -3,32 y +2,94, encontrándose la mayoría de la muestra dentro de los rangos de normalidad, con una media de  $-0,18 \pm 0,99$  (Figura 6.9). En cuanto a los percentiles de peso la media era de 43,21 con un mínimo de 1 y un máximo de 99.

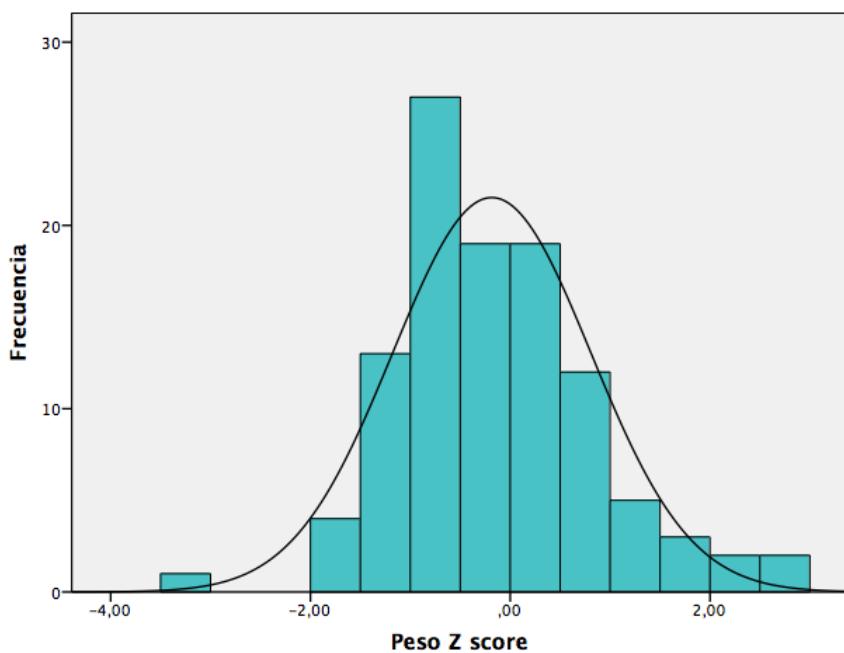


Figura 6.9. Z Score de peso del total de la muestra

Los Z scores de talla también tenían extremos encontrándose comprendidos entre -4,37 y +2,23, pero encontrándose la mayoría dentro de la normalidad con una media de  $-0,16 \pm 1,21$  (Figura 6.10). Si atendemos a los percentiles de talla englobaban también todos los percentiles del 1 al 99, con una media de percentil 46,04.

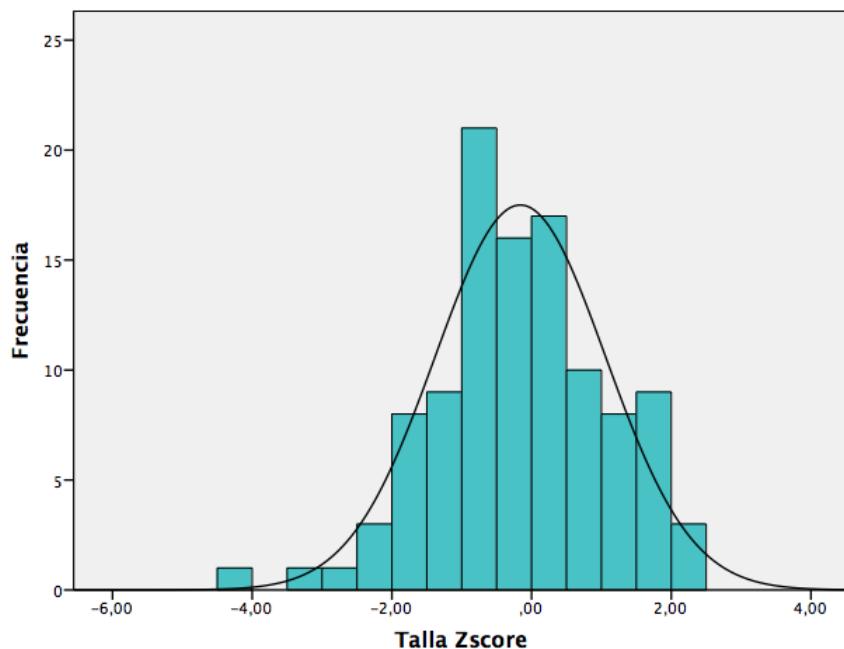


Figura 6.10. Z Score de Talla del total de la muestra

En relación al peso y la talla, se calculó el índice de masa corporal (IMC) según la fórmula peso(kg)/talla(m<sup>2</sup>), cuya media de Z-Score fue de  $-0,13 \pm 0,93$ , con un máximo de 2,70 y un mínimo de -1,98 (Figura 6.11).

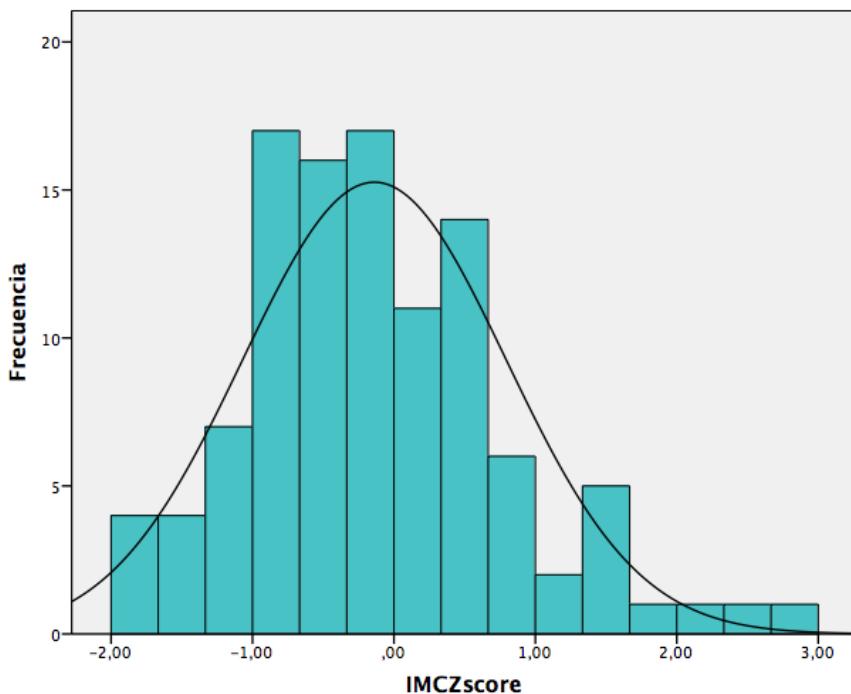


Figura 6.11. Z-Score de IMC del total de la muestra

A continuación, se hace referencia a los valores de vitamina D del total de la muestra con una media de 26,07 ng/ml  $\pm$  7,11 ng/ml, con un mínimo de 7 y un máximo de 42,4 ng/ml (tabla 6.5).

Niveles de Vitamina D	
<b>Media</b>	26,0707
<b>Mediana</b>	26,9200
<b>Desv. típ.</b>	7,11752
<b>Mínimo</b>	7,00
<b>Máximo</b>	42,40

Tabla 6.5. Niveles de Vitamina D (ng/ml)

## 7.2. COMPARACIÓN DE LAS DOS MUESTRAS

Se decidió dividir la muestra estudiada en niños con hipovitaminosis según la OMS ( $< 30 \text{ ng/ml}$ ) y niños con niveles suficientes de vitamina D. Se observó que había 29 niños que presentaban niveles suficientes de vitamina D (27,1%), mientras que 78 niños se encontraban en rango de hipovitaminosis (72,9%) (Figura 6.12).

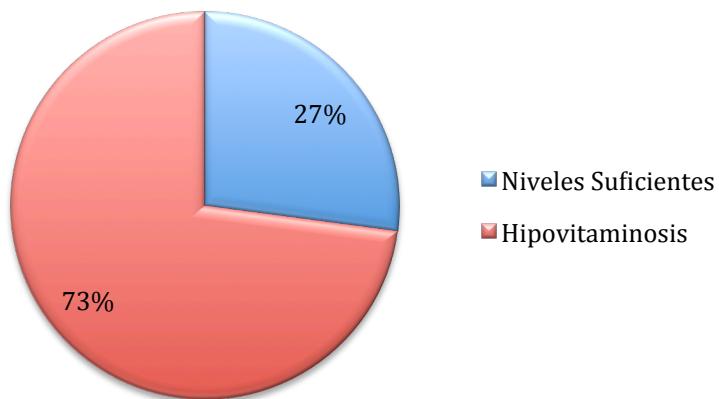
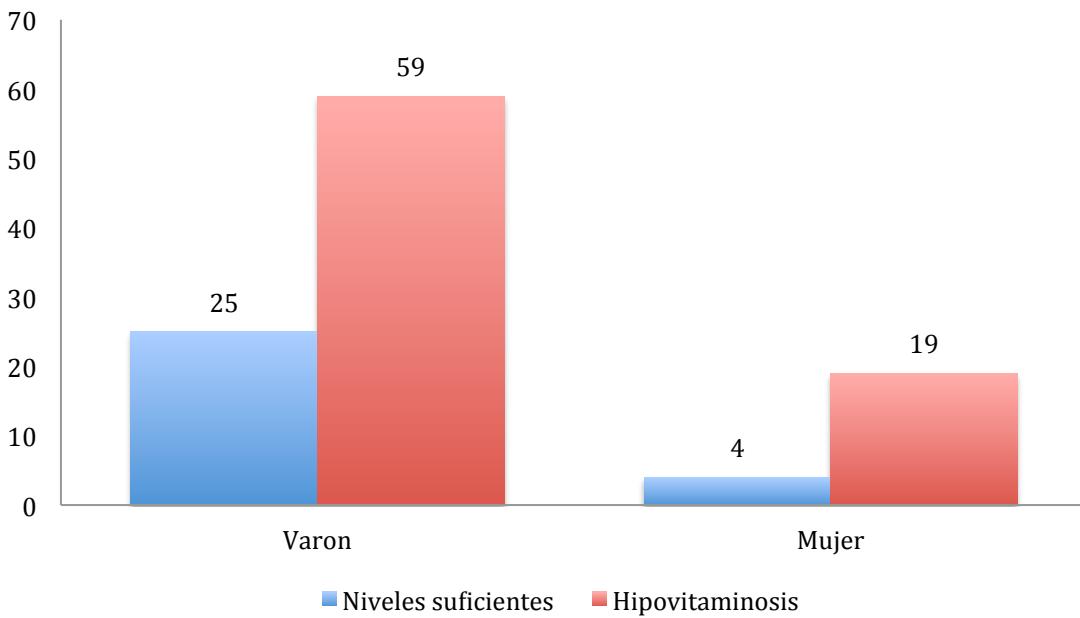


Figura 6.12. Niveles de Vitamina D divididos según la OMS

En cuanto al género, se observa un mayor número de mujeres en el grupo de hipovitaminosis (19) frente al grupo de niveles suficientes de vitamina (4) ( $p = 0,237$ ) (Tabla 6.6 y figura 6.13).

	NIVELES SUFICIENTES	HIPÓ VITAMINOSIS D	TOTAL
VARÓN	25 (23,3%)	59 (55,1%)	84 (78,5%)
MUJER	4 (3,7%)	19 (17,7%)	23 (21,5%)
Total	29 (27,1%)	78 (72,8%)	107 (100%)

Tabla 6.6. Tabla de Género e Hipovitaminosis D



*Figura 6.13. Porcentaje de individuos según género y niveles de vitamina D*

Si describimos las muestras comparándolas según si son deficitarios en vitamina D o no, observamos que en el grupo de hipovitaminosis tienen una media de edad de  $7,13 \pm 3,86$  años, con un mínimo de 1,18 años y un máximo de 14,85 años, mientras que en el grupo de niveles adecuados la edad media es de  $7,26 \pm 3,67$  años, con un mínimo de 2,02 años y un máximo de 14,45 años. En cuanto al Z-Score de peso, en el grupo de hipovitaminosis la media es de  $-0,18 \pm 1,07$ , con un mínimo de -3,32 y un máximo de 2,94. En el grupo de niveles adecuados la media de Z-Score de peso es de  $-0,18 \pm 0,73$ , con un mínimo de -1,37 kg y un máximo de 1,57. En cuanto a la talla lo mismo, en el grupo de hipovitaminosis la media de Z-Score es de  $-0,15 \pm 1,27$ , con un mínimo de -4,37 y un máximo de 2,23. En el grupo de niveles adecuados la media de Z-Score de talla es de  $-0,17 \pm 1,09$ , con un mínimo de -2,90 y un máximo de 2,13. El Índice de masa corporal es también similar en ambos grupos, con una media de Z-Score en el grupo de hipovitaminosis de  $-0,13 \pm 1,01$ , y en el grupo de niveles suficientes una media de  $-0,13 \pm 0,65$ . (Tabla 6.7)

	NIVELES SUFICIENTES		HIPOVITAMINOSIS D		
	Media	DS	Media	DS	p
<b>EDAD (años)</b>	7,26	3,67	7,13	3,86	0,876
<b>PESO Z-SCORE</b>	-0,18	0,73	-0,18	1,07	0,988
<b>TALLA Z-SCORE</b>	-0,17	1,09	-0,15	1,27	0,946
<b>IMC Z-SCORE</b>	-0,13	1,01	-0,13	1,01	0,999

Tabla 6.7. Edad y antropometría

Si atendemos a los valores que describen la muestra, encontramos que un 40,2% de los niños con hipovitaminosis viven en zona urbana frente a los 32,7% que lo hacen en rural ( $p = 0,746$ ) (Figura 6.14 y tabla 6.8). Según el fototipo que presentan, observamos que los niños que presentan hipovitaminosis se encuentran repartidos entre todos los fototipos: 3 tienen un fototipo 1 (2,8% del total), 23 fototipo 2 (21,5%), 34 fototipo 3 (31,8%), 15 fototipo 4 (14%), 2 fototipo 5 (1,9%), 1 fototipo 6 (0,9%). (Figura 6.15 y tabla 6.8)

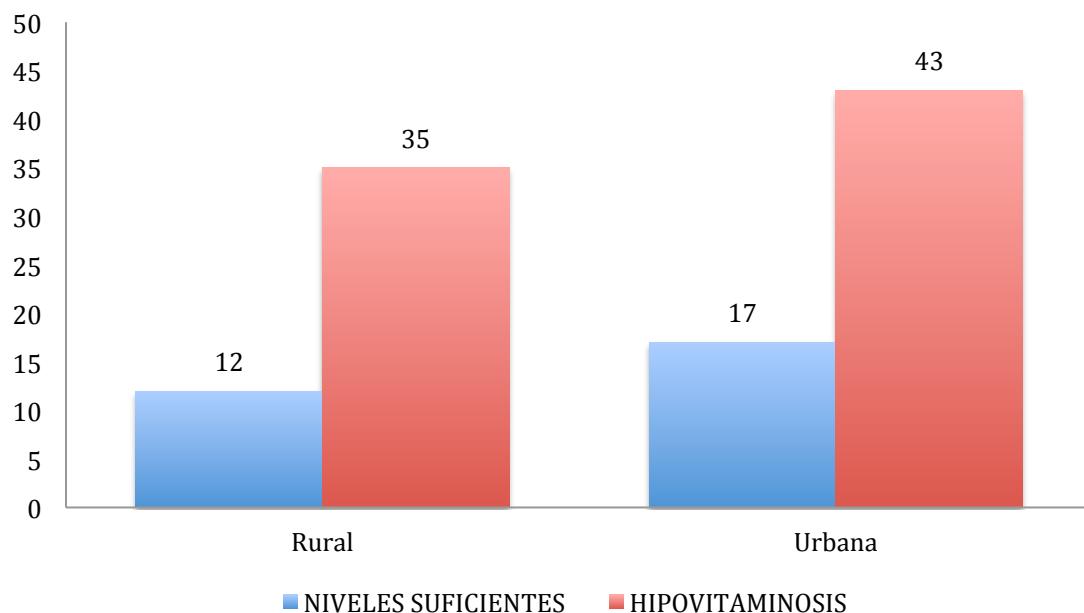


Figura 6.14. Porcentaje de individuos según su lugar de residencia y sus niveles de vitamina D

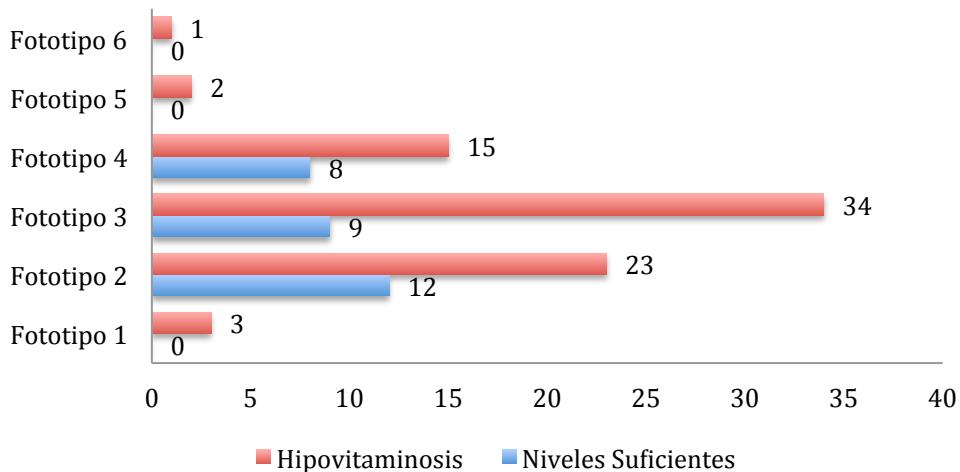


Figura 6.15. Fototipo según niveles de Vitamina D

Si atendemos a la procedencia de cada paciente, dentro de los niños con niveles adecuados de vitamina D, 28 de ellos son caucásicos, mientras que solo existe un niño amerindio con valores normales, sin embargo en los niños con hipovitaminosis D, encontramos 4 africanos y 4 amerindios, siendo 70 caucásicos (figura 6.16 y tabla 6.8). Si los dividimos por el país de origen de los padres, dentro de los pacientes con niveles suficientes encontramos 26 españoles, mientras que hay 64 españoles en el grupo de hipovitaminosis. En el grupo de niveles suficientes no encontramos ningún paciente del Magreb o de África subsahariana, aunque si hay 2 de Europa del Este y 1 de América Latina. En el grupo de hipovitaminosis D hay 10 pacientes cuyo origen de los padres es de fuera de España: 2 del Magreb, 6 de Europa del Este, 4 de América Latina y 2 de África subsahariana (figura 6.17 y tabla 6.8).

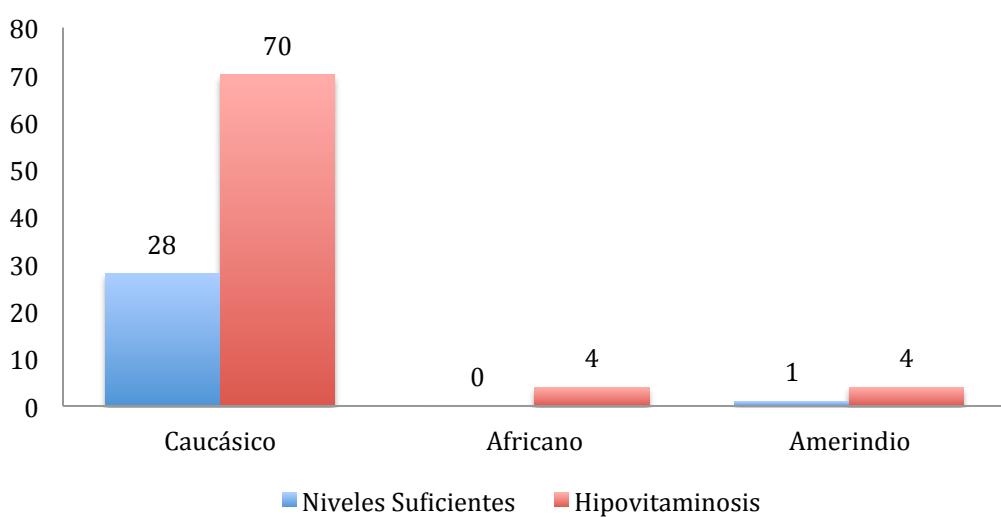


Figura 6.16. Procedencia según niveles de vitamina D.

	NIVELES SUFICIENTES	HIPÓ VITAMINOSIS D	P
<b>Vivienda</b>			0,746
- <b>Rural</b>	11,2% (12)	32,7% (35)	
- <b>Urbana</b>	15,9% (17)	40,2% (43)	
<b>Fototipo Total</b>			0,459
- <b>Tipo 1</b>	0 % (0)	2,8% (3)	
- <b>Tipo 2</b>	11,2% (12)	21,5% (23)	
- <b>Tipo 3</b>	8,4% (9)	31,8% (34)	
- <b>Tipo 4</b>	7,5% (8)	14,0% (15)	
- <b>Tipo 5</b>	0,0% (0)	1,9% (2)	
- <b>Tipo 6</b>	0,0% (0)	0,9% (1)	
<b>Procedencia</b>			0,423
- <b>Caucásico</b>	26,2% (28)	65,4% (70)	
- <b>Africano</b>	0,0% (0)	3,7% (4)	
- <b>Amerindio</b>	0,9% (1)	3,7% (4)	
<b>Origen de los padres</b>			0,776
- <b>España</b>	24,3% (26)	59,8% (64)	
- <b>Magreb</b>	0,0% (0)	1,9% (2)	
- <b>Europa del Este</b>	1,9% (2)	5,6% (6)	
- <b>América Latina</b>	0,9% (1)	3,7% (4)	
- <b>África Subsahariana</b>	0,0% (0)	1,9% (2)	
<b>Profilaxis previa</b>			0,471
- <b>Si</b>	21,5% (23)	49,5% (53)	
- <b>No</b>	1,9% (2)	10,3% (11)	
- <b>No Saben</b>	3,7% (4)	13,1% (14)	
<b>Fracturas</b>			0,543
- <b>Si</b>	2,8% (3)	6,5% (7)	
- <b>No</b>	24,3% (26)	66,4% (71)	

Tabla 6.8. Variables epidemiológicas

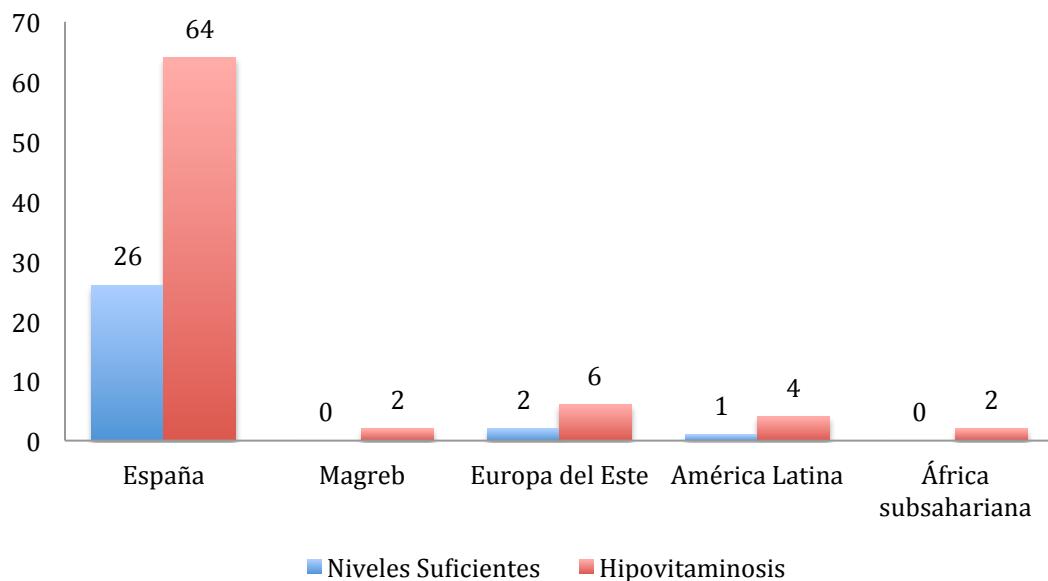


Figura 6.17. Origen de los padres según niveles de vitamina D

Si nos fijamos en el tipo de profilaxis que han realizado en los dos grupos, 53 niños del grupo de hipovitaminosis si que habían realizado profilaxis anteriormente, mientras que 11 no lo habían hecho. En el grupo de niveles suficientes de vitamina D 2 niños no habían realizado profilaxis previamente mientras que 23 sí que lo habían realizado (Figura 6.18 y Tabla 6.8).

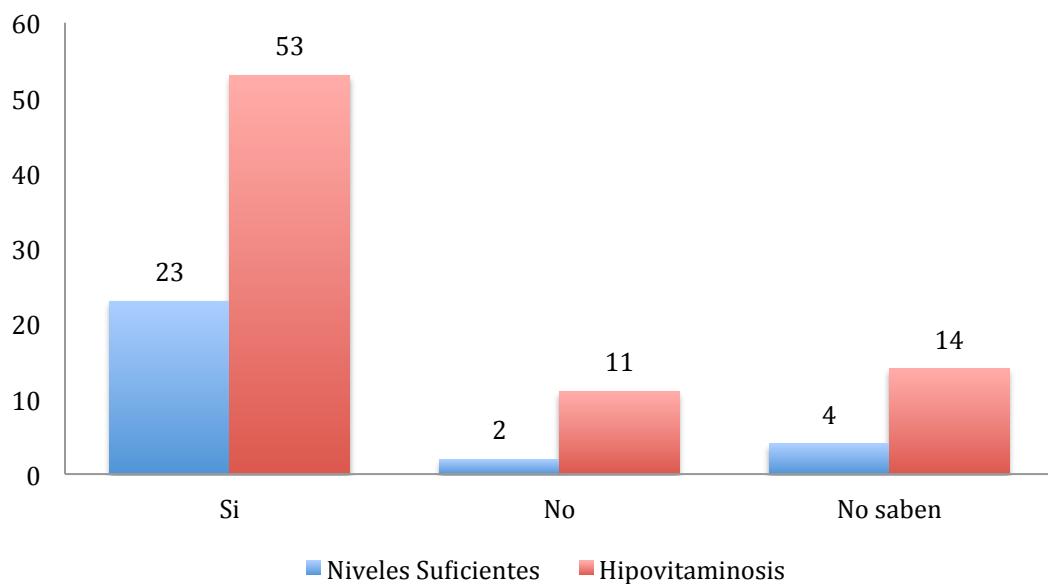
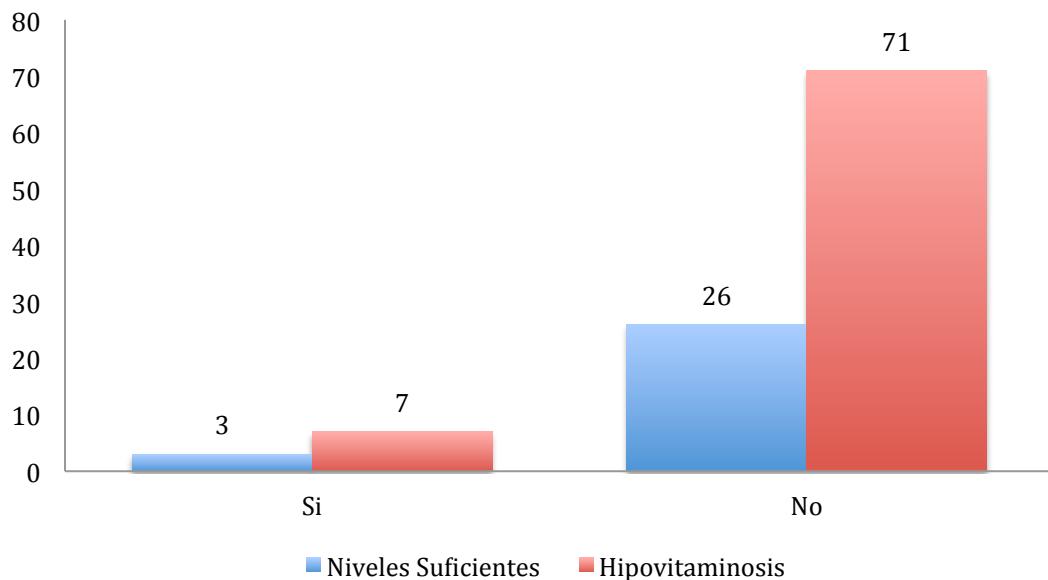


Figura 6.18. Tipo de profilaxis realizada según niveles de vitamina D

En cuanto a si habían presentado fracturas, 7 niños con hipovitaminosis habían sufrido alguna fractura mientras que en el grupo de niveles suficientes de vitamina sólo 3 niños las habían sufrido, no siendo estadísticamente significativo (figura 6.19 y tabla 6.8).



*Figura 6.19. Fracturas según niveles de vitamina D*

Se hizo así mismo un estudio comparativo de las dos muestras según sus variables analíticas.

### 7.2.1. Asociación de colesterol

La media de Colesterol total de los niños con niveles normales de vitamina D es de  $161,93 \text{ mg/dl} \pm 24,03 \text{ mg/dl}$ , con un mínimo de 93 y un máximo de 199 mg/dL. Los niños con hipovitaminosis presentan una media de colesterol total de  $168,97 \text{ mg/dl} \pm 23,76 \text{ mg/dl}$ , con un mínimo de 111 y un máximo de 236 mg/dl. Si comparamos ambas muestras, las cuales siguen una distribución normal y asumiéndose varianzas iguales, observamos que los niños con niveles de vitamina D normales presentan valores más bajos de colesterol total, en promedio 7,043 mg/dl menor que los niños con hipovitaminosis, no siendo estadísticamente significativo (IC 95%: -17,34 a 3,25). (Tabla 6.9)

### **7.2.2. Asociación LDL, HDL**

La media de Colesterol HDL de los niños con niveles normales de vitamina D es de  $54,17 \text{ mg/dl} \pm 11,11 \text{ mg/dl}$ , con un mínimo de 32 y un máximo de 81 mg/dL, mientras que sus valores de LDL tienen una media de  $94,72 \text{ mg/dl} \pm 17,61 \text{ mg/dl}$ , con un mínimo de 40 y un máximo de 135 mg/dL. Los niños con hipovitaminosis presentan una media de colesterol HDL de  $57,99 \text{ mg/dl} \pm 12,78 \text{ mg/dl}$ , con un mínimo de 32 y un máximo de 91 mg/dl. Sus niveles de Colesterol LDL tienen una media de  $96,63 \text{ mg/dl} \pm 21,77 \text{ mg/dl}$ , con un mínimo de 40 y un máximo de 135 mg/dl. (Tabla 6.9)

Si comparamos ambas muestras, las cuales siguen una distribución normal y asumiéndose varianzas iguales, observamos que los niños con niveles de vitamina D normales presentan valores más bajos de colesterol HDL y LDL, en promedio 3,815 mg/dl y 1,908 mg/dl respectivamente menor que los niños con hipovitaminosis ( $p = 0,137$ . IC 95% HDL: -9,15 a 1,5) ( $p = 0,644$ . IC 95% LDL: -10,86 a 7,05). (Tabla 6.9)

### **7.2.3. Asociación triglicéridos**

La media de Triglicéridos de los niños con niveles normales de vitamina D es de  $65,38 \text{ mg/dl} \pm 29,65 \text{ mg/dl}$ , con un mínimo de 34 y un máximo de 177 mg/dL. Los niños con hipovitaminosis presentan una media de triglicéridos de  $66,42 \text{ mg/dl} \pm 33,09 \text{ mg/dl}$ , con un mínimo de 31 y un máximo de 295 mg/dl. (Tabla 6.9)

Las muestras no siguen una distribución normal. Si comparamos ambas muestras según la U de Mann-Whitney sale no significativo ( $p = 0,769$ ).

### **7.2.4. Asociación Calcio, Fósforo, Magnesio**

La media de Calcio de los niños con niveles normales de vitamina D es de  $10,07 \text{ mg/dl} \pm 0,31 \text{ mg/dl}$ , con un mínimo de 9,5 y un máximo de 10,8 mg/dL, mientras los valores de Fósforo tienen una media de  $5,09 \text{ mg/dl} \pm 0,49 \text{ mg/dl}$ , con un mínimo de 3,7 y un máximo de 6,10 mg/dL. La media del Magnesio es de  $2,16 \text{ mg/dl} \pm 0,16 \text{ mg/dl}$ , con un mínimo de 1,9 y un máximo de 2,5 mg/dL.

La media de Calcio de los niños con hipovitaminosis es de  $9,99 \text{ mg/dl} \pm 0,34 \text{ mg/dl}$ , con un mínimo de 9,1 y un máximo de 11 mg/dL, mientras los valores de Fósforo

tienen una media de  $5,04 \text{ mg/dL} \pm 0,55 \text{ mg/dL}$ , con un mínimo de 3,3 y un máximo de  $6,30 \text{ mg/dL}$ . La media del Magnesio es de  $2,11 \text{ mg/dL} \pm 0,13 \text{ mg/dL}$ , con un mínimo de 1,8 y un máximo de  $2,5 \text{ mg/dL}$ . (Tabla 6.9)

Las muestras para estos parámetros siguen una distribución normal y se asumen varianzas iguales, si las comparamos, observamos que los niños con niveles de vitamina D normales presentan valores más altos de calcio, fósforo y magnesio en sangre ( $0,08 \text{ mg/dL}$ ,  $0,05 \text{ mg/dL}$  y  $0,05 \text{ mg/dL}$  respectivamente) que los niños con hipovitaminosis, siendo no significativo (IC 95% Calcio: -0,06 a 0,22) (IC 95% Fósforo: -0,17 a 0,28) (IC 95% Magnesio: -0,01 a 0,11).

#### **7.2.5. Asociación Calcitonina**

La media de Calcitonina de los niños con niveles normales de vitamina D es de  $3,27 \text{ pg/ml} \pm 1,65 \text{ pg/ml}$ , con un mínimo de 2 y un máximo de  $7,4 \text{ pg/ml}$ , en cuanto a los niños con hipovitaminosis, su media de Calcitonina es de  $3,10 \text{ pg/ml} \pm 1,78 \text{ pg/ml}$ , con un mínimo de 2 y un máximo de  $9,4 \text{ pg/ml}$ . Si comparamos ambas muestras, no siguen una distribución normal ( $p = 0,550$ ) (Tabla 6.9).

#### **7.2.6. Asociación Fosfatasa Alcalina y Fosfatasa alcalina ósea específica**

La media de Fosfatasa alcalina de los niños con niveles normales de vitamina D es de  $256,24 \text{ U/L} \pm 66,51 \text{ U/L}$ , con un mínimo de 169 y un máximo de  $424 \text{ U/L}$ , en cuanto a los niños con hipovitaminosis, su media de Fosfatasa alcalina es de  $269,61 \text{ U/L} \pm 74,40 \text{ U/L}$ , con un mínimo de 30 y un máximo de  $467 \text{ U/L}$ .

Si comparamos ambas muestras, las cuales siguen una distribución normal y asumiéndose varianzas iguales, observamos que los niños con niveles de vitamina D normales presentan valores más bajos de Fosfatasa alcalina, en promedio  $13,36 \text{ U/L}$  menor que los niños con hipovitaminosis (IC 95%: -44,63 a 17,89) (Tabla 6.9).

La media de Fosfatasa alcalina ósea específica de los niños con niveles normales de vitamina D es de  $125,41 \text{ U/L} \pm 34,24 \text{ U/L}$ , con un mínimo de 71,5 y un máximo de  $196,8 \text{ U/L}$ , en cuanto a los niños con hipovitaminosis, su media de Fosfatasa alcalina ósea específica es de  $131,30 \text{ U/L} \pm 35,54 \text{ U/L}$ , con un mínimo de 48,1 y un máximo de  $211,2 \text{ U/L}$ .

Si comparamos ambas muestras, las cuales siguen una distribución normal y asumiéndose varianzas iguales, observamos que los niños con niveles de vitamina D normales presentan valores más bajos de Fosfatasa alcalina ósea específica, en promedio 7,44 U/L menor que los niños con hipovitaminosis (IC 95%: -22,61 a 7,72) (Tabla 6.9).

	NIVELES SUFICIENTES		HIPO VITAMINOSIS D		Diferencia de medias	p
	Media	DS	Media	DS		
<b>COLESTEROL TOTAL (mg/dL)</b>	161,93	24,03	168,97	23,76	- 7,043	0,178
<b>HDL (mg/dL)</b>	54,17	11,11	57,99	12,78	-3,815	0,137
<b>LDL (mg/dL)</b>	94,72	17,61	96,63	21,77	-1,908	0,644
<b>TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)</b>	65,38	29,65	66,42	33,09		0,769
<b>CALCIO (mg/dL)</b>	10,07	0,31	9,99	0,34	0,079	0,277
<b>FÓSFORO (mg/dL)</b>	5,09	0,49	5,04	0,55	0,053	0,648
<b>MAGNESIO (mg/dL)</b>	2,16	0,16	2,11	0,13	0,050	0,102
<b>CALCITONINA (pg/mL)</b>	3,27	1,65	3,10	1,78		0,550
<b>FOSFATASA ALCALINA (U/L)</b>	256,24	66,51	269,61	74,40	-13,36	0,398
<b>FOSFATASA ALCALINA ÓSEA ESPECÍFICA (U/L)</b>	125,41	34,24	131,30	35,54	-7,44	0,333

Tabla 6.9. Variables analíticas

## 8. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio es conocer los niveles de vitamina D en población pediátrica sana de Aragón, y comprobar cuales son los factores que influyen tanto socioculturales como geográficos, así como analizar la situación actual de profilaxis de vitamina D en edad pediátrica y valorar la eficacia de las recomendaciones actuales y si son suficientes en nuestra población para alcanzar niveles óptimos. Este estudio se desarrolló debido al creciente interés en las nuevas funciones de la vitamina D. Se han publicado múltiples estudios que sugieren que la vitamina D desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la inmunidad natural (26) , y se ha implicado en la prevención de infecciones (27), enfermedades autoinmunes (16), cáncer (19–21,23,24), osteoporosis (4,59), enfermedades cardiovasculares (22,28,29), obesidad (30,36,38,60), diabetes mellitus (9,32,33), así como enfermedades psiquiátricas (61), y además está documentado que nos encontramos ante el resurgir de la deficiencia de vitamina D y el raquitismo en la actualidad (40,52). Por todo lo previamente descrito, parece importante y de gran utilidad conocer el estado actual de nuestra población infantil sana, para saber si las recomendaciones preventivas actuales son suficientes, o si es necesario plantearse nuevas estrategias.

En el estudio realizado se analizaron 107 pacientes.

Se observa un predominio de varones (84), debido a que la muestra fue seleccionada de pacientes que iban a ser sometidos a una intervención quirúrgica cuya patología no influyera en los valores del estudio, por lo que la gran mayoría se seleccionaron desde la consulta de urología (fimosis con mayor frecuencia). La muestra, estaba formada por un grupo amplio de edades comprendidas entre los 1,18 años y los 14,85 años, sin embargo existe un predominio de las edades escolares porque es en esta época de la vida cuando se corregirán las alteraciones anatómicas que ya no se van a corregir por si mismas (hernias, fimosis, patología testicular). Al recoger población mayor de un año, no se halló en la muestra ningún paciente con suplementación de vitamina D en el momento de el estudio, ya que las recomendaciones actuales según Previnfad (7) recomiendan suplementación con vitamina D a lactantes menores de un año lactados al pecho o alimentados con sucedáneo de la leche.

Con respecto a la profilaxis previa que realizaron nuestros pacientes, es importante destacar que hasta un 16,8% de los familiares no recordaban haber dado suplementación durante el primer año de vida, y otro 12,1% no la habían administrado. Esto demuestra que las recomendaciones actuales de vitamina D (7) no son tenidas en cuenta por las familias, probablemente por no ver los beneficios de dicha

suplementación a corto plazo, o los riesgos de no administrarla. De aquellos que la habían tomado, solo 56 de los 107 (52,3%) lo habían hecho durante todo el año y como recomiendan las guías (3,5,17,51,58).

Dado que la selección de pacientes se hizo en las consultas de Zaragoza, existe un predominio de pacientes que viven en zona urbana, así como aquellos de origen caucásico y con padres de procedencia española. Esto genera un desbalance en los fototipos predominando los fototipos de color claro frente a los oscuros.

Se valoró antropométricamente a toda la muestra, encontrándose la mayoría de la muestra dentro de los rangos de normalidad. Esto es debido a que solo se incluyeron niños con un adecuado estado nutricional para no interferir con el estudio, considerándose para ello valores de Z Score tal y como están indicados en la tabla siguiente (Tabla 7.1) (63).

	<b>NORMAL</b>	<b>SUBNUTRICIÓN</b>	<b>SOBRENUTRICIÓN</b>
<b>PESO</b>	$z \geq -2 \text{ y } \leq +2$	Moderada: $z < -2$ Grave: $z < -3$	Moderada: $z > +2$ Obesidad: $z > +3$
<b>IMC</b>	$z \geq -1 \text{ y } \leq +1$	$Z < -2$	Sobrepeso: $Z > +1$ Obesidad: $Z > +2$

Tabla 7.1. Índices nutricionales derivados del peso y la talla en Z Score

Sin embargo, aunque el grueso de la muestra en cuanto a peso y talla se hallaba en Z scores de -2 a +2, también se obtuvieron resultados de algunos pacientes que se encontraban en valores extremos. Todos los índices de masa corporal estaban comprendidos entre -2 y +2, con valores nutricionales adecuados.

Los valores de vitamina D del total de la muestra se encontraban en niveles insuficientes (10-29 ng/ml) con una media de 26,07 ng/mL , encontrando valores muy deficientes de hasta 7 ng/ml, lo que implicaría un déficit de vitamina D grave (42). Estos valores corresponden con lo recogido en la literatura en otros estudios tanto a nivel nacional como de otras zonas geográficas. En el trabajo de González Padilla, hasta el 61,2% de la muestra estudiada presentaba niveles de vitamina D inferiores a 30 ng/mL(64). En otro trabajo realizado en la ciudad de Valencia por Togo y colaboradores, vieron que a pesar de ser una zona con radiación solar suficiente, la

cuarta parte de los niños tenían niveles de vitamina D inferiores a 30 ng/ml (65). Estudios de otros países, como el norteafricano de Djennane y colaboradores, a pesar de ser una zona soleada encontraron un elevado porcentaje de déficit de vitamina D (53). Los mismos resultados se repiten en otros países como son Tailandia, Francia, Italia, Irlanda, Corea y Turquía (48–51).

Se compararon los pacientes con niveles insuficientes de vitamina D (72,9%), frente a los que presentaban valores normales > 30 ng/ml. Se obtiene una mayor prevalencia de varones en el grupo de hipovitaminosis, sin ser estadísticamente significativo, ya que la muestra no es representativa para géneros. No se encuentran diferencias significativas entre ambas muestras, existiendo niños de todas las edades, con una media de edad aproximada de 7 años, y sin diferencias en cuanto a los Z Score de peso, talla o IMC. Es cierto que en el grupo de hipovitaminosis D, observamos niveles más extremos y mayor dispersión en cuanto a los Z Scores de peso e IMC, lo que sería comparable a otros estudios como el del grupo de Gutiérrez-Medina que asocian déficit de vitamina D con la obesidad (30).

Ciertos estudios señalan que vivir en zona urbana supone un factor de riesgo para la hipovitaminosis D (66), sin embargo esta afirmación no se ha podido comprobar en nuestra muestra ya que encontramos pacientes con hipovitaminosis D en ambos grupos, ligeramente superior en el grupo urbano, pero sin ser estadísticamente significativo.

Entre la muestra que presentan valores suficientes de vitamina D sólo existen fototipos intermedios, no existiendo ningún niño con niveles suficientes entre los fototipos extremos, comparable con lo descrito en la literatura (45,52,67).

Según su procedencia y el país de origen de sus padres, aunque no es estadísticamente significativo, los pacientes provenientes de otras zonas geográficas, como el Magreb, África Subsahariana y América Latina, se observa una tendencia a presentar niveles menores de vitamina D. Esta afirmación es similar a lo publicado por Sánchez Muro, así como Yeste Fernández, que observaron que los pacientes inmigrantes, sobretodo los de origen magrebí presentaban niveles plasmáticos de vitamina D muy bajos, incluso en rango de raquitismo (45,52). Entre los factores que pudieran contribuir a esta mayor y significativa prevalencia de hipovitaminosis D en las poblaciones infantiles inmigrantes con relación a la población autóctona, se baraja la posibilidad de que pudiera ser por varios factores como el uso habitual de indumentarias tradicionales que cubren la mayor parte del cuerpo, un estilo de vida social que transcurre fundamentalmente en el interior de las viviendas y con escasa

actividad al aire libre, y el fomento de la lactancia materna, que suele ser exclusiva y muy prolongada sin una adecuada suplementación de vitamina D (67).

También se observa que aquellos pacientes que no habían realizado previamente profilaxis durante el primer año de vida o incluso aquellos que no lo recordaban, presentan niveles más bajos de vitamina D, y aunque no es estadísticamente significativo, otros autores también han podido constatar que la prevalencia de déficit de vitamina D es más elevada en los niños sin suplementación con vitamina D durante el primer año de vida (52).

También es llamativo el hecho de que en el grupo de niños con niveles suficientes de vitamina D, existe un menor número de fracturas que en el grupo con déficit, aunque no es significativo debido al tamaño muestral, pero es bien sabido que la vitamina D está en relación con la formación de masa ósea, y este hecho podría ratificarlo (4,43,59,68).

Al estudiar las variables analíticas del metabolismo óseo y lipídico, aunque la literatura habla de ciertas alteraciones relevantes asociadas al déficit de vitamina D, no se han encontrado diferencias significativas en ninguna de las comparaciones. En el estudio de Rodríguez y colaboradores (39) en el que estudiaron a 149 pacientes españoles con edades comprendidas entre 8 y 13 años, encontraron que los valores de triglicéridos eran inversamente proporcionales a los niveles de vitamina D, llegando a la conclusión de que niveles bajos de vitamina D suponen niveles altos de triglicéridos. En la muestra actual no se ha podido comprobar dicho factor, ya que las muestras de triglicéridos en los dos grupos no seguían una distribución normal y los resultados fueron estadísticamente no significativos. Sin embargo se observa en el grupo con hipovitaminosis una media mayor en los niveles de triglicéridos, siendo incluso la máxima obtenida en este grupo mucho mayor, con una cifra de 295 mg/dL. Lo mismo ocurre con el colesterol total, con un máximo de 236 mg/dl (hipovitaminosis D) frente a 199 mg/dl en el grupo con niveles suficientes.

Las concentraciones plasmáticas medias de calcio (mg/dl), fósforo (mg/dl), magnesio (mg/dL) y fosfatases alcalinas (U/l) están comprendidas dentro del rango de la normalidad, no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos evaluados y no han sido de utilidad para identificar a los pacientes con hipovitaminosis D. No se han observado diferencias entre los niveles de calcitonina, y fosfatasa alcalina, pudiendo ser esto debido a que ninguno de nuestros pacientes, aunque presentaran rango de hipovitaminosis D, presentaban signos de raquitismo.

## 9. CONCLUSIONES

- ✓ Se evidencia que en nuestra población infantil un alto porcentaje presenta déficit de vitamina D, que podría ser motivado por menor exposición solar, campañas de prevención del cáncer de piel, uso de fotoprotectores, vida más sedentaria y cambios en los patrones de alimentación.
- ✓ Se comprueba que las recomendaciones actuales de profilaxis no son llevadas a cabo por la mayoría de la población, y que un gran número de población infantil sana no recibe la suplementación con vitamina D el primer año de vida como recomiendan las guías actuales.
- ✓ Se observó así mismo que aquellos pacientes con hipovitaminosis existía un predominio de varones con IMC mayor.
- ✓ Las personas residentes en zonas urbanas, con fototipos extremos o provenientes de padres inmigrantes poseen un riesgo aumentado de presentar déficit de vitamina D. A estos se debe incluir aquellos que no habían realizado previamente profilaxis.
- ✓ La población sana con déficit de vitamina D presenta un mayor número de fracturas.
- ✓ Así mismo, se observa una tendencia a presentar mayores niveles de triglicéridos y colesterol total en los pacientes con hipovitaminosis D.
- ✓ No se observaron diferencias en cuanto a la concentraciones plasmáticas de calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina y calcitonina entre los pacientes con niveles óptimos de vitamina D y los que presentaban niveles insuficientes, ya que existían pocos pacientes con niveles de vitamina D en rango de déficit grave.

## **10. INDICACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES**

El estudio pone de manifiesto un alto porcentaje de población infantil sana con déficit de vitamina D, siendo más prevalente en aquellos con fototipo oscuro o de padres inmigrantes.

Sería recomendable efectuar un estudio sistemático del metabolismo fosfocalcico y determinar especialmente las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D en aquellas personas consideradas de riesgo. Para tener una visión más amplia, deberían así mismo realizarse estudios para evaluar los factores de riesgo asociados.

Creemos que sería interesante realizar estudios multicéntricos a nivel nacional según las distintas latitudes del sol, para conocer el estado actual de la vitamina D en la población infantil, y conocer la situación real española para poder realizar unas recomendaciones de profilaxis más correctas.

El pediatra está en una posición inmejorable para poder identificar a los niños con riesgo y así iniciar una profilaxis con suplementos de vitamina D. También sería conveniente revisar las actuales recomendaciones de profilaxis universal, porque dada la gran prevalencia de déficit de vitamina D, sería aconsejable ampliar dichas recomendaciones.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Zuluaga-Espinoza N a, Alfaro-Velásquez JM, Blthazar-González V, Jiménez-Blanco KE, Campuzano-Maya G. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Med Lab.* 2011;17:211–46.
2. Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC. Vitamina D : fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *An Pediatr.* 2012;77(4):279.e1–279.e10.
3. Cabo Masip T, Alentado Morell N, Dalmau Serra J. Nuevas recomendaciones diarias de ingesta de calcio y vitamina D : prevención del raquitismo nutricional. *Acta Pediatr Esp.* 2008;66(5):233–6.
4. Quesada Gómez J, Sosa Henríquez M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y Vitamina D. *Osteoporos y Menopaus.* 2009;25:209–16.
5. Ángeles M, Jimeno B. Vitamina D : visión desde el laboratorio. *Española Endocrinol Pediatr.* 2012;3(1):39–45.
6. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142–52.
7. Alonso Lopez C, Ureta Velasco N, Pallás Alonso C, Previnfad G. Vitamina D profiláctica. *Pediatr Aten Primaria.* 2010;12(47):495–510.
8. Boullata JI. Vitamin D supplementation: a pharmacologic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care [Internet].* 2010;13(6):677–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20975351>
9. Gonzalez de Dios J, Perdikidis Olivieri L. La suplementación con vitamina D durante la infancia puede disminuir el riesgo de diabetes tipo 1. Evidencias en pediatría [Internet]. 2008;4:4–6. Available from: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2769165>
10. Alonso Alvarez MA, Martinez Suarez V, Dalmau Serra J. Profilaxis con vitamina D. *Acta Pediatr Esp.* 2011;69(3):121–7.
11. Moya M. Polimorfismos génicos del receptor de la vitamina D . Implicaciones clínicas. *Rev Esp Pediatr.* 2013;69(5):259–60.
12. Christakos S, Ajibade D, Dhawan P, Fechner A, Mady L. Vitamin D: metabolism. 2010;39(2):243–53.

13. Dusso A, Brown A, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Ren. 2005;289:F8–28.
14. Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Vol. 88, American Journal of Clinical Nutrition. 2008. p. 491S – 499S.
15. St-Arnaud R. The direct role of vitamin D on bone homeostasis. Vol. 473, Archives of Biochemistry and Biophysics. 2008. p. 225–30.
16. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(2):381–400, table of contents.
17. Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. An Pediatr. 2012;77(1):57.e1–57.e8.
18. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Ferrez Collett-Solberg P, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics [Internet]. 2008;122(2):398–417. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/122/2/398.full-text.pdf>
19. Krishnan a V, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 2010;39(2):401–18, table of contents. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511060>
20. Garland C, Garland F, Gorham E, Lipkin M, Newmark H, Mohr S, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. Am J Public Heal. 2006;96(2):252–61.
21. Shui I, Giovannucci E. Vitamin D status and cancer incidence and mortality. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2014;810:33–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25207359>
22. Wang S. Epidemiology of vitamin D in health and disease. Nutr Res Rev [Internet]. 2009;22(2):188–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19860998\nhttp://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=6845692>
23. Schwartz GG, Skinner HG. Vitamin D status and cancer: new insights. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007;10(1):6–11.
24. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. J Steroid Biochem

- Mol Biol [Internet]. 2007;103(3-5):708–11. Available from:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17368188](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17368188)
25. Ahn J, Peters U, Albanes D, Purdue MP, Abnet CC, Chatterjee N, et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(11):796–804.
  26. Hewison M. Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. Vol. 38, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2012. p. 125–39.
  27. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. Vol. 49, *Cellular and molecular biology* (Noisy-le-Grand, France). 2003. p. 277–300.
  28. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* [Internet]. 2005;94(04):483–92. Available from:  
[http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0007114505002060](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114505002060)\n[https://www.uni-hohenheim.de/uploads/media/Sonderdruck\\_BJN1544.pdf](https://www.uni-hohenheim.de/uploads/media/Sonderdruck_BJN1544.pdf)
  29. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503–11.
  30. Gutiérrez-Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, Blanco-Rodríguez M, Garcés C, Rovira A, et al. [High prevalence of vitamin D deficiency among spanish obese children and adolescents]. *An Pediatr (Barcelona, Spain 2003)* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2016 Jul 13];80(4):229–35. Available from:  
<http://www.analesdepediatria.org/es/elevada-prevalencia-deficit-vitamina-d/articulo/S1695403313003524/>
  31. Zipitis CS, Markides GA, Swann IL. Vitamin D deficiency: prevention or treatment? *Arch Dis Child*. 2006;91(12):1011–4.
  32. Hypponen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2010;12(9):737–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20649624>
  33. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. Vol. 24, *Nutrition*. 2008. p. 279–85.
  34. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and

- insufficiency revisited. Vol. 97, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012. p. 1153–8.
35. Gilbert-Diamond D, Baylin A, Mora-Plazas M, Marin C, Arsenault JE, Hughes MD, et al. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(6):1446–51.
  36. Soares MJ, Murhadi LL, Kurpad a V, Chan She Ping-Delfos WL, Piers LS. Mechanistic roles for calcium and vitamin D in the regulation of body weight. *Obes Rev* [Internet]. 2012;13(7):592–605. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385576>
  37. Soares MJ, Chan She Ping-Delfos W, Ghanbari MH. Calcium and vitamin D for obesity: a review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2011;65(9):994–1004. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2011.106>
  38. Awad AB, Alappat L, Valerio M. Vitamin d and metabolic syndrome risk factors: evidence and mechanisms. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2012;52(2):103–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22059957>
  39. Rodriguez-Rodriguez E, Ortega RM, Gonzalez-Rodriguez LG, Lopez-Sobaler AM. Vitamin D deficiency is an independent predictor of elevated triglycerides in Spanish school children. *Eur J Nutr.* 2011;50(5):373–8.
  40. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):439–43.
  41. Chun RF, Adams JS, Hewison M. Back to the future: a new look at “old” vitamin D. *J Endocrinol* [Internet]. 2008;198(2):261–9. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-51349133126&partnerID=tZOTx3y1>
  42. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;357(3):266–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra070553> | <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634462> | <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra070553> | <http://papers://a66046c0-dbb4-40a6-bbd3-742e9e241be6/Paper/p1030>
  43. Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J. [Recommended intake of calcium and vitamin D: positioning of the Nutrition Committee of the AEP]. *An Pediatr (Barcelona, Spain 2003)* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2016 May]

- 29];77(1):57.e1–8. Available from:  
<http://www.analesdepediatria.org/es/recomendaciones-ingesta-calcio-vitamina-d/articulo/S1695403311006096/>
44. Alonso Álvarez MA. Mesa Redonda: Controversias y novedades Profilaxis con vitamina D. Bol Pediatr. 2010;50:95–101.
  45. Yeste Fernández D, Sánchez Muro J, Carrascosa Lezcano A. Niveles plasmáticos de vitamina D en población autóctona y en poblaciones inmigrantes de diferentes etnias. Rev Esp Pediatr. 2013;69(5):264.
  46. Vaqueiro M, Baré M, Anton E, Andreu E, Avis DD. Hipovitaminosis D asociada a exposición solar insuficiente en la población mayor de 64 años. Med Clin. 2007;129(8):287–91.
  47. Higueras Linares T, Martel Martel A, Valdés Bilbao M, Sosa Henríquez M. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en una población que acude a un Centro de Salud de Tenerife , Islas Canarias. Rev Osteoporos Metab Min. 2011;3(4):193.
  48. Houghton LA, Gray AR, Harper MJ, Winichagoon P, Pongcharoen T, Gowachirapant S, et al. Vitamin D status among Thai school children and the association with 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels. PLoS One. 2014;9(8).
  49. Chung IH, Kim HJ, Chung S, Yoo E-G. Vitamin D deficiency in Korean children: prevalence, risk factors, and the relationship with parathyroid hormone levels. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2014;19(2):86–90.
  50. Carroll A, Onwuneme C, McKenna MJ, Mayne PD, Molloy EJ, Murphy NP. Vitamin D status in Irish children and adolescents: value of fortification and supplementation. Clin Pediatr. 2014;53(14):1345–51.
  51. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Erba P, Saggese G. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. Ital J Pediatr [Internet]. 2014;40(1):54. Available from:  
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84903303869&partnerID=tZOTx3y1>
  52. Sanchez Muro J, Yeste Fernández D, Marín Muñoz A, Fernández Cancio M, Audí Parera L, Carrascosa Lezcano A. Niveles plasmáticos de vitamina D en población autóctona y en poblaciones inmigrantes de diferentes etnias menores de 6 años de edad. An Pediatr. 2014;82(5):316–24.

53. Djennane M, Lebbah S, Roux C, Djoudi H, Cavalier E, Souberbielle JC. Vitamin D status of schoolchildren in Northern Algeria, seasonal variations and determinants of vitamin D deficiency. *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1493–502.
54. 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. Vol. 96, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011. p. 1911–30.
55. Holick MF, Biancuzzo R, Chen T, Klein E, Young A, Bibuld D. Vitamin D<sub>2</sub> is as effective as vitamin D<sub>3</sub> in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:677–81.
56. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142–52.
57. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:694–7.
58. Heaney RP, Recker R, Grote J, Horst R, Armas L. Vitamin D<sub>3</sub> is more potent than vitamin D<sub>2</sub> in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E447–52.
59. Fernandez-Tresguerres Hernandez-Gil I, Alobera Gracia MA, Del Canto Pingarron M, Blanco Jerez L. Bases fisiologicas de la regeneracion osea II. El proceso de remodelado. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(2):92–8.
60. Leis Trabazo R, Tojo Sierra R. La obesidad en la pandemia de la hipovitaminosis D. *Rev Esp Pediatr.* 2013;69(5):261–3.
61. Murphy PK, Wagner CL. Vitamin D and mood disorders among women: an integrative review. *J Midwifery Womens Health [Internet].* 2008;53(5):440–6. Available from:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526952308001396>
62. Balk SJ. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics.* 2011;127(3):e791–817.
63. Acosta J, Gómez V, Ruiz S. Valoración del estado nutricional en el paciente grave. *Nutr Hosp [Internet].* 2005;20:5–8. Available from:  
<http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v20n2/02valoracion.pdf>
64. González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco MDV, et al. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas

- Canarias (España). Endocrinol y Nutr [Internet]. 2011;58(6):267–73. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1575092211001136>
65. Togo A, Espadas Maciá D, Blanes Segura S, Sivó Díaz N, Villalba Martínez C. ¿ Existe déficit de vitamina D en los niños de una ciudad soleada del Mediterráneo? An Pediatr. 2016;84(3):163–9.
  66. Poh BK, Rojroongwasinkul N, Nguyen BK Le, Sandjaja, Ruzita AT, Yamborisut U, et al. 25-hydroxy-vitamin D demography and the risk of vitamin D insufficiency in the South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS). Asia Pac J Clin Nutr [Internet]. 2016;25(3):538–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27440689>
  67. Lorente BF, Miñana IV, Serra JD. Riesgos y carencias nutricionales. 2012;70(4):147–54.
  68. Martínez Suárez V, Dalmau Serra J, Moreno Villares JM, Gil Campos M, Moráis López A, Moreno Aznar LA, et al. Vitamina D y salud infantil: claves para el pediatra general. Pediatr Integr. 2013;XVII(1):70–2.

## **12. ANEXOS**

### **12.1. ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

El proyecto de investigación para el que le pedimos la participación de su hijo/a tiene por título:

#### **“DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN NIÑOS ARAGONESES SANOS”**

Su hijo ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de que usted decida que participe en el estudio, por favor lea esta información cuidadosamente. Haga todas las preguntas que usted tenga, para asegurarse que entiende los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y los beneficios.

**PROPOSITO DEL ESTUDIO.**- El propósito de este estudio es conocer los niveles de vitamina D en la población pediátrica sana. El objetivo principal del estudio es analizar la situación actual de la población pediátrica respecto a los niveles de vitamina D y los factores relacionados con su acción en el ser humano, ya que se ha visto que en las últimas décadas nos podríamos encontrar ante el resurgir de una serie de déficits vitamínicos en la actualidad.

**PARTICIPANTES DEL ESTUDIO:** Pacientes a los que se les realiza una analítica como preoperatorio de cirugía por otra situación clínica que no influya en el metabolismo de los marcadores de formación ósea: hernias inguinales o umbilicales, fimosis, entre otras patologías, entre los meses de Diciembre 2014 a Junio 2016 en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

**PROCEDIMIENTOS:** En el estudio se realizará un análisis sanguíneo (que el paciente necesita como preoperatorio) en el que se solicitará la determinación de los parámetros del metabolismo fosfo-cálcico, una encuesta personal y una exploración para determinar peso, talla e índice de masa corporal.

**RIESGOS O INCOMODIDADES:** Los riesgos para los participantes son mínimos o inexistentes. Excepcionalmente puede surgir alguna complicación menor derivada de la extracción de sangre.

**BENEFICIOS:** Durante el estudio usted no recibirá ningún beneficio personal económico por participar. Si a lo largo del estudio se observaran datos clínicos o analíticos que pudieran resultar de interés para el paciente se le comunicará y se le pondrá en contacto con el servicio de gastroenterología para su evaluación y seguimiento.

**COSTOS:** Ningún costo económico recaerá sobre usted.

**PARTICIPACIÓN Y RETIRADA VOLUNTARIOS** La participación en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin dar explicaciones. La decisión no resultará en ninguna penalización. De ser necesario, su participación en este estudio puede ser detenida en cualquier momento por el investigador del estudio sin su consentimiento.

**CONFIDENCIALIDAD:** Los datos obtenidos serán confidenciales y se asegura la garantía del anonimato. El centro y los investigadores se responsabilizan de que en todo momento se mantenga la confidencialidad respecto a la identificación y los datos del participante. El nombre y los datos que permiten identificar al paciente sólo constan en la historia clínica.

Todos los datos de esta investigación, se guardarán informatizados en unos ficheros diseñados para la investigación y no aparecerá ni su nombre ni ningún otro dato que le pueda identificar.

Estos procedimientos están sujetos a la Ley Orgánica 15/1999 sobre Protección de Datos de Carácter Personal y a la Ley 41/02 de Autonomía del Paciente.

El lugar de realización de los análisis será el laboratorio del edificio de consultas externas del Hospital Miguel Servet de Zaragoza.

**PREGUNTAS:** Ahora le damos la oportunidad de que, si no lo ha hecho antes, haga preguntas. Se las responderemos de la mejor manera posible.

**RESPONSABLES DEL ESTUDIO:** Dra. Inés Martínez Redondo (residente pediatría). Si desean contactar con los responsables del estudio, pueden localizarlas en horario de mañanas en el Hospital Infantil Miguel Servet.

Al término de las pruebas, las muestras de suero anonimizadas serán destruidas.

**12.2. ANEXO 2: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE MENOR**

**PROYECTO: DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN NIÑOS ARAGONESES SANOS**

1.- Yo \_\_\_\_\_,

declaro bajo mi responsabilidad que he leído la Hoja de Información y acepto participar en este estudio.

2.- Se me han entregado las hojas de Información y de Consentimiento Informado. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio y los posibles beneficios y riesgos.

3.- Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que las muestras serán identificadas con un número único.

4.- Soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento y por cualquier razón, sin tener que dar explicaciones y sin que tenga ningún efecto sobre mi tratamiento médico futuro.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 201\_

**Padres y/o representantes legales**

Nombre/s

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Firma/s

### 12.3. ANEXO 3: ENCUESTA AL PACIENTE

- EDAD:
- SEXO:
- MES EXTRACCIÓN (ESTACIÓN)
- PESO/Z-SCORE: IMC/ Z-SCORE
- TALLA/ Z-SCORE:
- PATOLOGÍAS PREVIAS/ Fracturas
- VIVIENDA HABITUAL: RURAL URBANA
- PROCEDENCIA/ ORIGEN DE LOS PADRES
- FOTOTIPO



- Fototipo I: piel muy clara (pelirroja), siempre se quema, no se broncea nunca, numerosas pecas.
- Fototipo II: piel clara, siempre se quema, a veces adquiere un ligero bronceado, numerosas pecas.
- Fototipo III: piel de clara a mate, a veces se quema, siempre se broncea (medio), algunas pecas.
- Fototipo IV: piel mate, no se quema nunca, siempre se broncea (bronceado oscuro), sin pecas.
- Fototipo V: piel morena, no se quema nunca, siempre se broncea (bronceado muy oscuro), sin pecas.
- Fototipo VI: piel negra, no se quema nunca, sin pecas.

- PROFILAXIS: ¿Realiza profilaxis?
  - SI:
    - ¿Con que frecuencia?
      - Diaria 4-5 veces semana 2-3 veces semana
    - ¿Qué dosis?
      - 10 gotas (660UI) 6 gotas (400UI) 3 gotas (200UI)
  - NO:
    - ¿Realizó profilaxis previamente?
      - SI NO
    - En caso de respuesta afirmativa ¿Hasta qué edad realizó profilaxis?

3 meses 5-6 meses 8-10 meses 12 meses No recuerda

#### 12.4. ANEXO 4: ANALÍTICA

PARÁMETRO	VALOR DE REFERENCIA
25(OH) Vitamina D	47.7 - 144 nmol/L 19.08 – 57.6 ng/mL
PTH- i	15 – 88 pg/mL
Calcio	8.8 – 10.8 mg/dL
Fósforo	4.00 – 7.00 mg/dL
Magnesio	1.8 – 2.6 mg/dL
Proteínas Totales	5.7 – 8.0 g/dL
Albúmina	3.5 – 5.2 g/dL
Triglicéridos	30 – 175 mg/dL
Colesterol en suero	120 – 220 mg/dL
Colesterol HDL	40 – 60 mg/dL
Colesterol LDL	0 – 150 mg/dL
Fosfatasa Alcalina	93 – 309 U/L
Calcitonina	2.0 – 18.2 pg/mL
Fosfatasa Alcalina ósea específica	12.0 – 43.0 U/L

*Tabla 11.1 Parámetros incluidos en la analítica y valores de referencia de nuestro laboratorio*