



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TÍTULO DE LA TESIS

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES EN EDAD
PEDIÁTRICA CON FIBROSIS QUISTICA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA A TRAVÉS DE LOS NIVELES
DE VITAMINA D Y SU DENSIDAD MINERAL ÓSEA:
ESTUDIO RETROSPECTIVO**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

ALEXANDRA DEL ROCIO VIMOS TIXI

TUTOR DE TESIS:

DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA



CIUDAD DE MÉXICO, Julio 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES EN EDAD PEDIÁTRICA CON
FIBROSIS QUISTICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA A
TRAVES DE LOS NIVELES DE VITAMINA D Y SU DENSIDAD MINERAL
ÓSEA : ESTUDIO RETROSPECTIVO**




**DRA. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**



**DR CARLOS ROBLES VALDES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA**



**DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA
TUTOR DE TESIS**



**M EN C. ANAHI ANZO OSORIO
TUTOR METODOLÓGICO**

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES EN EDAD PEDIÁTRICA
CON FIBROSIS QUISTICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA A TRAVES DE LOS NIVELES DE VITAMINA D Y SU
DENSIDAD MINERAL ÓSEA: ESTUDIO RETROSPECTIVO**

Tutor:

Dra. Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela. Endocrinóloga Pediatra.
Servicio de Endocrinología. Instituto Nacional de Pediatría

Alumna:

Alexandra del Rocío Vimos Tixi
Para obtener la especialidad de Endocrinología Pediátrica

AGRADECIMIENTOS

Dedico esta tesis a Dios y a mi familia, por todo su amor y por que son el pilar fundamental en mi vida para poder conseguir mis objetivos y anhelos.

A mis amigos: Gina, Pilar, Arturo, Elisa, Ana y Jeorgina, quienes se convirtieron en mi familia en esta mi nueva casa llamada INP.

A mi tutora, quien gracias a ella día a día a sembrado en mi el interés por descubrir este nuevo y fascinante mundo llamado Endocrinología Pediátrica, por ser mi guía en este camino a recorrer.

A la Dra. Nelly Altamirano, por enseñarnos a amar a su manera a nuestros pequeños.

A mi tutora metodológica por que gracias a su ayuda, puedo llegar a la culminación de este trabajo de investigación.

Gracias...

CONTENIDO

RESUMEN ESTRUCTURADO	6
MARCO TEÓRICO	8
FIBROSIS QUISTICA (FQ)	8
GENETICA DE LA FQ	9
FISIOPATOLOGÍA.....	9
DIAGNÓSTICO.....	11
ESTADO NUTRICIONAL	11
VITAMINA D	13
VITAMINA D Y FQ	15
DIAGNÓSTICO.....	16
OTRAS FUNCIONES DE LA VITAMINA D	17
DENSITOMETRIA OSEA	18
ESTUDIOS PEDIÁTRICOS	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
JUSTIFICACIÓN	24
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	25
OBJETIVO GENERAL	26
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	26
METODOLOGÍA	26
CLASIFICACION DEL ESTUDIO.....	26
POBLACION:.....	26
TAMAÑO DE LA MUESTRA	26
CRITERIOS DE SELECCIÓN	27
INCLUSION:	27
EXCLUSION:	27
UBICACIÓN DEL ESTUDIO	27
DESCRIPCIÓN DE ESTUDIO	28
DESCRIPCION DE VARIABLES	29
ANALISIS ESTADÍSTICO	30
RECURSOS.....	30
MATERIALES	30
HUMANOS	30
FINANCIAMIENTO	30
CONFLICTO DE INTERESES	30
CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIONES:	42
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	43
BIBLIOGRAFÍA	44
ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES.....	48

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes. La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad inflamatoria bien establecida, se transmite de forma autosómica recesiva y esta causada por mutación en el gen localizado en la región q21-31 del cromosoma 7 que codifica una proteína denominada regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Se conoce que en la salud ósea de los pacientes con FQ interviene muchos factores nutricionales como la vitamina D, el calcio, malabsorción de grasas, el mayor consumo de vitaminas liposolubles secundario al estrés oxidativo, el uso de glucocorticoides entre otros. La deficiencia de vitamina D desempeña un papel fundamental y crucial en la formación y homeostasis del hueso. De acuerdo con datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006, en México se ha estimado una prevalencia de deficiencia de Vitamina D en el 16% en niños de 2 a 12 años sanos. No está descrito el comportamiento de los pacientes pediátricos Mexicanos con FQ y sus probables complicaciones en el metabolismo óseo.

Objetivo Principal: Describir los niveles de vitamina D y la densidad mineral ósea de pacientes con fibrosis quística atendidos en el servicio de Neumología y Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en los dos últimos años (2016-2017)

Diseño: Observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo

Resultados: Fueron incluidos inicialmente 49 pacientes con diagnóstico de FQ, de los cuales 23 pacientes (47%) tuvieron estudios para valoración de metabolismo óseo, 6 pacientes (12%) se excluyeron por rangos fuera de edad del estudio, 4 pacientes (8%) porque no acudieron a consulta de neumología en últimos dos años y 16 pacientes (33%) por no presentar estudios de Metabolismo Óseo. De los 23 pacientes, 21 (91%) de ellos tenían niveles de 25 OH vitamina D y 18 (78%) tenían densitometría ósea para ser evaluada, 16 pacientes de los 23 tenían tanto DMO y 25 OH vitamina D, por lo que ellos representan la muestra de estudio y se reportan los resultados a continuación. El porcentaje de pacientes de género masculino fue 63 % (n=10) vs 37 % (n= 6) de género femenino, con una relación de 1.7: 1 La media de edad al momento de estudio del metabolismo óseo fue de 126 meses equivalente a 10 años 6 meses. La media de niveles de 25 OH Vitamina D fue de 22,44. En cuanto al estado nutricional de los pacientes tomando en cuenta el IMC: el 53% tiene peso normal y 47% peso bajo. No se observó sobrepeso ni Obesidad. Dentro de las características de los niveles de 25 OH vitamina D. Se presentaron niveles de Suficiencia en número de 2 pacientes (12 %), Insuficiencia en

número de 4 pacientes (25 %) y niveles de deficiencia en número de 10 pacientes (63 %). De esta distribución el 43,75% estaba en niveles de deficiencia de 25 OH Vitamina D correspondía al sexo masculino. En cuanto a Densidad mineral Ósea: se encontraron dependiendo del área analizada: Corporal Total (CT) en Z- Score ≥ 0 = -1: 62,5 %, Z- Score -1,-2: 25 % y Z- Score < -2 : 12.5 %. Respecto a la Región Lumbar (L1-L4) se obtuvieron los siguientes datos: Z- Score ≥ 0 = -1: 43,75 %, Z- Score -1,-2: 31.25 % y Z- Score < -2 : 25 %. Todos los datos están valorados para la Población General reportado en el método de DXA. Al realizar la comparación de insuficiencia de Vitamina D y DMO baja para la edad en región corporal total: 2 pacientes tuvieron DMO baja para la edad y en el 100% presentaron niveles de 25 OH vitamina D en insuficiencia; en la región lumbar L1-L4: cuatro pacientes tuvieron DMO baja para la edad y de ellos el 75% tuvo 25 OH vitamina D en niveles de insuficiencia y el 25% niveles de suficiencia

Conclusiones:

La media de niveles de 25 OH vitamina D estuvo en niveles de insuficiencia, el 23% de la población estudiada tenía niveles de insuficiencia y el 63% tuvo niveles menores a 20 ng/dl al momento del estudio, casi la mitad de los pacientes presentan peso bajo, lo que aunado a que frecuentemente existe baja exposición a la luz del sol, uso de dosis altas de esteroides en forma crónica y un estilo de vida sedentario, les confiere un riesgo elevado para presentar una baja reserva ósea y desarrollo de densidad mineral ósea baja para la edad e incluso osteoporosis, afectando la calidad de vida de los cada vez más numerosos pacientes que sobreviven a largo plazo.

MARCO TEÓRICO

FIBROSIS QUISTICA (FQ)

INTRODUCCION

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, mono génica, que ocasiona un involucro multisistémica, se originada como resultado de mutaciones en un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 (región 7q21-31) y que codifica para una proteína conocida como regulador de la conductancia transmembrana (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR). La disfunción de esta proteína provoca alteración del transporte iónico en la membrana apical de las células epiteliales en distintos órganos tales como pulmón, hígado y páncreas así como tracto gastrointestinal, la característica más severa es la falle respiratoria, afectando a niños, adolescentes y adultos jóvenes ⁽¹⁾

HISTORIA Y EVOLUCIÓN

La primera descripción clínica de FQ se atribuye a Dorothy Andersen ⁽⁷⁾ quien en el año 1938 publicó una detallada revisión de sus características clínico patológicas, incluyendo su asociación con el íleo meconial.

En el año 1945 Farber ⁽⁸⁾ propuso el término de mucoviscidosis, al observar en estudios anatomopatológicos el defecto en las secreciones glandulares mucosas que ocasionan obstrucción y pérdida de la función en los distintos órganos afectados, pero fue hasta el año 1953 en que di Sant'Agnese ⁽⁹⁾ descubrió que los niveles de sodio y cloro en sudor se encontraban elevados en individuos con esta enfermedad y, posteriormente, en el año 1959 Gibson y Cooke ⁽¹⁰⁾ describieron la prueba de inducción del sudor mediante iontoforesis cuantitativa con pilocarpina y la titulación de cloro como el método estándar para diagnóstico de FQ.

EPIDEMIOLOGÍA

La FQ es el desorden autosómico recesivo más común en caucásicos, con una alta prevalencia de mutaciones CFTR en la población general. Se considera que actualmente y como resultado de un mejor conocimiento de la fisiopatología de CFTR, mejores formas de tratamiento, el reconocimiento de diversos grados de afección y la prevención de sus complicaciones, los pacientes en países desarrollados tiene una supervivencia promedio de 35 años.

En Europa central y occidental la incidencia de FQ es de 1 por cada 2000 a 2600 nacidos vivos, en Estados Unidos se ha descrito en 1 de cada 3500 recién nacidos y en México se presenta en aproximadamente 1 de cada 8500 nacidos vivos, considerándose que al año nacen alrededor de 300 casos con éste padecimiento, de los cuales el 85% muere antes de los cuatro años de edad, por falta de un diagnóstico oportuno y tratamiento, y solamente el 15% de ellos se diagnostica a una edad promedio de 2.4 años, sin embargo hace falta estudios que indiquen con mayor precisión la incidencia real de ésta patología en nuestra población ⁽¹¹⁾.

La afectación de densidad mineral ósea en pacientes con FQ se incrementa mientras mas años de supervivencia tengan, esta disminución de masa ósea es multifactorial pero esta además asociada con niveles de deficiencia o insuficiencia de vitamina D y otros micronutrientes, el pico observado en la disminución de la masa ósea es en la adolescencia. ^(12,13)

GENETICA DE LA FQ

La FQ es una enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo, de modo que un individuo portador o heterocigoto es aquel que tiene un alelo CFTR normal y un alelo CFTR mutado. Son asintomáticos, lo cual implica que una copia normal del gen CFTR es suficiente para proteger contra la enfermedad. Cuando dos individuos heterocigotos (portadores) procrean hijos, las posibilidades para cada embarazo serán: ⁽⁷⁾

- 1.25% de heredar dos alelos con el defecto en el gen CFTR y por lo tanto estos individuos desarrollarán el fenotipo del padecimiento.
- 2.25% de probabilidades de heredar dos alelos no mutados (sin el defecto en el gen CFTR), siendo estos individuos sanos; no portadores, no enfermos.
- 3.50% de probabilidades de heredar solamente uno de los alelos con el defecto en la proteína CFTR, en estas circunstancias, el individuo será portador. La clonación y secuenciación del gen

FISIOPATOLOGÍA

El epitelio intestinal regula el transporte de nutrientes, electrolitos y agua. La proteína CFTR presente en la membrana luminal del enterocito es crucial en este proceso ⁽¹⁴⁾ La disfunción de CFTR ocasiona un bloqueo en la secreción de cloro con un aumento en la absorción de sodio (Na) y sodio unido a nutrientes.

El resultado es una deshidratación del contenido luminal, lo cual contribuye a muchas de las manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad, incluyendo íleo meconial y síndrome de obstrucción intestinal distal. La insuficiencia pancreática exocrina es la manifestación más común de la enfermedad gastrointestinal en Fibrosis Quística (FQ), pero la malabsorción también puede estar originada por la inactivación de enzimas pancreáticas, secundario a hiperacidez y presencia de peptidasas en el intestino superior, degradación de sales biliares y enteropatías asociadas. (11)

La manifestación más temprana en FQ esta relacionada con la insuficiencia pancreática exócrina, presente en alrededor de 85% de los pacientes.

En lactantes con insuficiencia pancreática, el daño pancreático parece iniciar in útero, manifestado por presencia de tapones mucosos al interior de los conductos acinares pancreáticos y una reducción del volumen acinar (15) En casos graves el ácino está reemplazado por grasa o tejido fibrótico con preservación de tejido endócrino hasta estadios avanzados de la enfermedad. En casos leves la morfología esta preservada, pero la severidad de la alteración histológica y funcional en FQ es variable y tiende a incrementar con la edad. (11)

La unidad funcional del páncreas exócrino está compuesta por el ácino y su ducto. Las células del conducto secretan bicarbonato bajo control neural (vagal) de manera predominante y humoral (secretina). Las células acinares se especializan en sintetizar, almacenar y secretar enzimas digestivas. Los gránulos de zimógeno (moléculas que almacenan al precursor de las enzimas digestivas) están concentrados en el polo apical de la célula y secretan su contenido a través del control neurohumoral. Los gránulos de zimógeno contienen moléculas precursoras proteolíticas, lipolíticas y amilolíticas en forma inactiva. Estos zimógenos inactivos son liberados a lo largo del conducto pancreático, inmersos en un líquido alcalino secretado por las células del conducto acinar. La activación de estas proenzimas se lleva a cabo en el lumen intestinal, donde la enterocinasa activa por hidrólisis el tripsinógeno. La forma activa, tripsina, cataliza la activación de otros zimógenos. Pequeñas cantidades de tripsina son formadas de manera autocatalítica dentro del páncreas y son inactivadas por el inhibidor de tripsina secretado por las células acinares. Los signos de compromiso pancreático en FQ parecen estar correlacionados en mayor o menor extensión con la expresión del tripsinógeno pancreático

En pacientes con FQ la enfermedad pancreática con obstrucción del conducto, el déficit de ácidos biliares y la enfermedad intestinal, conducen típicamente a malabsorción, presente en 85% de los pacientes con FQ y que no se hace evidente hasta que 90% de la función pancreática se ve afectada (11)

DIAGNÓSTICO

La FQ es una enfermedad multisistémica que suele iniciar sus síntomas en los primeros años de vida y cuyos criterios diagnósticos clásicos se relacionan con:

(11)

- 1) elevación de los niveles de cloro en sudor;
- 2) enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
- 3) insuficiencia pancreática exócrina y
- 4) historia familiar positiva.

Para realizar el diagnóstico es necesario, en la mayoría de los casos, una prueba en sudor positiva más uno de los otros criterios. Sin embargo, es un padecimiento con fenotipos diversos, producto de más de 1 900 mutaciones identificadas en el gen CFTR y por lo cual exige un alto índice de sospecha para su diagnóstico.

ESTADO NUTRICIONAL

La nutrición es un componente primordial en el manejo de FQ, donde el estado nutricional se encuentra directamente asociado con el estado pulmonar y a la sobrevida de quienes presentan esta enfermedad (11)

Los niños con FQ pueden y deben crecer a una velocidad normal para su edad, por lo que el retraso en el crecimiento es un indicador de sobrevida. Aún no está claro si el bajo peso es consecuencia del deterioro de la función pulmonar, aunque si se han mostrado efectos reversibles en el pulmón al mejorar el estado nutricional. El patrón de crecimiento temprano depende de la edad en la que se diagnostica FQ y la calidad del tratamiento que reciben posteriormente, a más temprana edad de diagnóstico mejor patrón de crecimiento. Esta velocidad de crecimiento continúa normal si la enfermedad respiratoria se previene o trata de manera oportuna y adecuada, del mismo modo que la malabsorción intestinal (11)

De este modo la prevención y la intervención temprana, oportuna y eficaz son la clave para combatir fallas en el crecimiento y el estado de nutrición, así como para mejorar la calidad y esperanza de vida del paciente.

Los protocolos de evaluación nutricional de FQ sugieren:

Pruebas a realizar cada 3 meses (Grado C): (16)

1. Evaluación clínica en busca de falla nutricional.

2. Valoración general:

- a) Ingesta dietética (cálculo calórico; grasa, proteína y carbohidratos)
- b) Hábitos intestinales
- c) Síntomas abdominales
- d) Medicamentos utilizados en Fibrosis quística

3. Valoración nutricional:

- a) Peso y talla
- b) Peso para la talla, IMC
- c) Circunferencia del brazo, pliegue tricípital
- d) Peso como porcentaje del peso para la talla ideal y clasificación del estado nutricional
- e) Clasificación de Tanner

Pruebas anuales (Grado C) ⁽¹⁶⁾

- 1. Evaluación clínica
- 2. Valoración del estado nutricional; antropometría completa: peso, talla, índice de masa corporal, circunferencia media del brazo, pliegues.
- 3. Hemograma, VSG, PCR, función hepática (TGO, TGP, GGT, FA, DHL, bilirrubinas), glucemia, creatinina, colesterol, triglicéridos, proteínas totales albúmina, prealbúmina, Ca, P.
- 4. Retinol sérico (vitamina A), I - tocoferol (vitamina E), tiempo de protrombina, coeficiente de absorción de grasas de 72 horas, elastasa fecal, vitamina D y estado de mineralización ósea
- 5. Glucosa en ayunas o curva de tolerancia a la glucosa de 2 horas
- 6. Ecografía abdominal, gamagrama hepático.

Un estado nutricional subóptimo se define como una relación IMC/talla para la edad < 85%.

La detección temprana de la insuficiencia pancreática y su manejo son esenciales para optimizar la salud y pronóstico del paciente con FQ.

De los pacientes con FQ 85 a 90% tienen insuficiencia pancreática. ⁽¹⁰⁾ Existe una correlación negativa entre el grado de desnutrición con la función pulmonar, estado clínico y sobrevida. Por lo tanto, es de suma importancia detectar de manera rápida y eficaz la insuficiencia pancreática en el paciente con FQ, iniciar tratamiento de manera oportuna y optimizar su estado nutricional

VITAMINA D

METABOLISMO DE LA VITAMINA D

La vitamina D se encuentra en la naturaleza en dos formas: ergocalciferol o vitamina D₂ y colecalciferol o vitamina D₃. En el hombre la mayoría de la vitamina proviene de la transformación cutánea del 7 - dehidrocolesterol en colecalciferol en presencia de la luz solar. Durante la exposición a la luz ultravioleta de longitud de onda entre 290 - 315 nm, los fotones son absorbidos por el 7- dehidrocolesterol de la membrana de las células de la epidermis y la dermis. La absorción de la radiación ultravioleta abre el anillo B del 7-dehidrocolesterol, formando el precolecalciferol. Esta sustancia es inestable y rápidamente se convierte en colecalciferol.

A medida que la vitamina D₃ se sintetiza, se libera al espacio extracelular penetra en el lecho vascular de la dermis. Unida a la proteína transportadora de vitamina D, el colecalciferol llega al hígado.

Además de la síntesis cutánea, la vitamina D puede obtenerse a partir de los alimentos, tanto de origen animal (colecalciferol) como de origen vegetal (ergocalciferol). Al ser sustancias liposolubles requieren la presencia de sales biliares para su absorción. Se absorben en el 80% de la dosis administrada fundamentalmente en el yeyuno, aunque también parcialmente en el duodeno. Tanto el ergocalciferol como el colecalciferol de la dieta llegan al hígado unidos a la proteína transportadora de vitamina D.

Independientemente de si la vitamina es sintetizada en la piel o se obtiene de los alimentos, para ejercer sus acciones metabólicas necesita de dos hidroxilaciones. La primera hidroxilación se realiza en la posición 25 de la molécula, mediante la 25- hidroxilasa en el hígado. La 25 (OH) vitamina D formada pasa a la sangre, y unida a la proteína transportadora llega al riñón. En el túbulo renal proximal se hidroxila en posición 1, mediante la 1-hidroxilasa, dando lugar a la vitamina activa: 1,25 (OH)₂ vitamina D o calcitriol. También en el riñón se produce la 24,25 (OH)₂ vitamina D por la acción de la 24 - hidroxilasa. Esta vitamina es mucho menos activa. Su papel biológico no es del todo bien conocido.

Una vez ejercida su acción, la vitamina D se inactiva en el hígado mediante una gluco y sulfo conjugación. Prácticamente en su totalidad se elimina por vía biliar, sufriendo un ciclo enterohepático.

FISIOLOGIA DE LA VITAMINA D

Las acciones de la Vitamina D son múltiples. Actúa a través del receptor específico perteneciente a la superfamilia de receptores nucleares hormonales (VDR). Regula la transcripción génica por homodimerización y heterodimerización con el receptor X (RXR), receptor específico del ácido 9-cis-retinoico. El elemento de respuesta al que se une el dímero VDR-RXR se denomina elemento de respuesta a vitamina D (VDRE). El complejo se une al ADN y regula la transcripción de diversos genes.

La acción principal de la vitamina D consiste en aumentar la absorción intestinal de calcio y fósforo. En el intestino estimula el reclutamiento de los canales de calcio presintetizados hasta el borde en cepillo del enterocito. Además, induce la expresión de proteínas transportadoras de calcio o calbindinas, la función de esta, consiste en el paso del calcio a través del enterocito. Por último, facilita la entrada de calcio a la circulación desde la zona basolateral de la célula del intestino, mediante una bomba ATP dependiente de vitamina D.

En el hueso la vitamina D estimula directamente, mediante su unión al receptor VDR, la diferenciación de osteoblastos y la producción de proteínas de unión al calcio óseo, como la osteocalcina y la osteopontina. También, actuando sobre los osteoblastos, induce la producción de citoquinas y factores de crecimiento, que estimulan la actividad y la formación de los osteoclastos. Además, promueve la diferenciación de condrocitos. En conclusión, por todas estas acciones, la vitamina D aumenta la actividad y el número de osteoclastos, movilizándolo calcio óseo.

Por último, en el riñón aumenta la reabsorción de calcio por un mecanismo similar al descrito a nivel intestinal. El calcitriol incrementa los niveles del transportador de membrana (EcaC), aumenta los niveles de calbindinas para el transporte transcelular y activa el paso de calcio a través de la membrana basolateral.

La producción hepática de 25 (OH) vitamina D es sustrato dependiente y no está regulada hormonalmente. Por el contrario, la síntesis de 1,25 (OH)₂ vitamina D se estimula por la hormona paratiroidea (PTH), hipocalcemia e hipofosfatemia. Además, las hormonas sexuales, prolactina, hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) aumentan la producción renal del metabolito activo. La hipocalcemia aumenta la producción de 1,25 (OH)₂ vitamina D inducida por PTH, para mantener los niveles de calcio plasmático dentro de la normalidad. Por el contrario, la

hipercalcemia reduce la síntesis de la vitamina. Además, la disminución de la fosfatemia aumenta, y su incremento reduce la producción de la vitamina activa.

VITAMINA D Y FQ

La vitamina D es una vitamina liposoluble, muy importante para la mineralización óptima de hueso e inmunidad y puede ser importante para otras comorbilidades que ocurren comúnmente en pacientes con CF ^(1,2)

La deficiencia de vitamina D en pacientes con FQ puede surgir de diversas causas, entre ellas la insuficiencia pancreática exocrina, la falta de actividad al aire libre, y las alteraciones del metabolismo de la vitamina D.

Los pacientes con insuficiencia pancreática tienen disminuida la capacidad de absorción de ergocalciferol y colecalciferol, así como la hidroxilación hepática de vitamina D. Por estos motivos los niveles séricos de dicha vitamina suelen estar mas disminuidos en estos pacientes que el la población general

Cabría esperar, el estatus de la vitamina D fuese mejor en los pacientes con FQ con suficiencia pancreática. Sin embargo, hay reportes y que llaman la atención de una elevada proporción de pacientes con niveles insuficientes de vitamina D en este grupo. Debe recordarse que aunque la absorción de grasas esté conservada en los suficientes pancreáticos su función pancreática no es completamente normal. Por otra parte, éste hallazgo también podría explicarse por la ausencia de suplementación con vitamina D en un porcentaje importante de pacientes (el 35% de los SP no recibían suplementación con vitaminas) ⁽³⁰⁾

A pesar de tener mejor pronóstico y presentar formas clínicas menos agresivas, si tenemos en cuenta las connotaciones negativas a largo plazo de presentar niveles insuficientes de vitamina D, quizá debería plantearse una suplementación específica tanto para pacientes de FQ con suficiencia o insuficiencia pancreática, así como insistir en la importancia del chequeo periódico del estatus vitamínico en estos pacientes. ⁽³⁰⁾

La deficiencia de Vitamina D ha mostrado como resultado un disminución en la absorción intestinal de calcio y fosforo, resultando en un hiperparatiroidismo secundario. La elevación de PTH causa reabsorción de calcio óseo, resultando en osteopenia o finalmente en osteoporosis lo que incrementaría el riesgo de fracturas. ⁽²⁹⁾

Estudios recientes han demostrado que el aumento de los niveles de vitamina D

se asocia con una mejor función pulmonar y que la terapia con vitamina D puede ayudar a la recuperación de las exacerbaciones pulmonares de la FQ.

La prevalencia de niveles inadecuados de 25 (OH) D en la población pediátrica con FQ de América del Norte ha informado a ser tan alta como 95% ⁽³⁾

La prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población pediátrica ha incrementado en los últimos años y se considera que continúa subdiagnosticada y subtratada. De acuerdo con datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006, en México se ha estimado una prevalencia del 16% en niños de 2 a 12 años sanos ⁽⁶⁾.

Instituciones Médicas dedicada al cuidado y estudio de pacientes con Fibrosis Quística ha establecido niveles de 25 (OH) D adecuados como una concentración plasmática de ≥ 30 ng / ml (75 nmol / L) ⁽²⁾

Hasta que el CFF desarrolló guías de práctica clínica en 2012, había sólo recomendaciones generales para guiar la dosificación de vitamina D.

La declaración de consenso CFF 2002, recomendó la línea de base de la administración de suplementos de vitamina D de 400 - 800 unidades internacionales (UI) por día para los pacientes > 1 año de edad ⁽⁴⁾

En 2005, el CFF dio a conocer un documento de consenso para abordar la salud y enfermedad ósea en la FQ, lo que indica que las dosis de ergocalciferol (D2) se puede requerir hasta 12.000 UI y 50.000 UI semanal o quincenal para los niños <5 años de edad y los mayores de 5 años, respectivamente ⁽⁵⁾

DIAGNÓSTICO

El mejor método para determinar el estado corporal de vitamina D consiste en medir la concentración plasmática de 25 (OH) vitamina D. El valor obtenido indica si los depósitos son suficientes, insuficientes o existe intoxicación.

La vida media de la 25 (OH) vitamina D es de aproximadamente dos semanas. Aunque no es la hormona activa, la medida de 1,25 (OH)₂ vitamina D no se debe utilizar para valorar los depósitos de la vitamina, ya que su vida media es menor de 4 horas, circula en sangre con una concentración 1.000 veces menor y, lo que es más importante, está estrechamente regulada. Cuando un individuo es deficiente en vitamina D hay un aumento compensatorio de PTH, la cual estimula la 1-hidroxilasa renal. Como consecuencia en estados de déficit de

vitamina D, las concentraciones plasmáticas de 1,25 (OH)₂ vitamina D pueden ser normales, e incluso ligeramente elevadas. La concentración plasmática óptima de 25 (OH) vitamina D se considera aquella que mantiene la PTH en límites normales.

La mayoría de los laboratorios consideran valores normales de igual o sobre 30 ng /ml (28)

La mayoría de los autores definen el déficit de vitamina D como niveles séricos de 25 – OH D < 20 ng/ml, y la insuficiencia, entre 20 – 30 ng/ml. (1,18)

Por dicho motivo en la actualidad se considera que los depósitos de esta vitamina son suficientes si su concentración plasmática está por encima de tal valor. Cuando los niveles plasmáticos superan los 150 ng/ml (325 nmol/l) aparece hipercalcemia, y por lo tanto niveles superiores a esta cifra indican intoxicación (17)

OTRAS FUNCIONES DE LA VITAMINA D

La distribución ubicua del receptor de vitamina D (VDR) permite inferir que esta vitamina desempeñe funciones no relacionadas con el metabolismo fosfocálcico o que sus receptores pueden activarse por otros ligandos. Así, sea descrito actividad 1 alfa – hidroxilasa en numerosas células extrarrenales que facilitarían la actividad de 25 – OH vitamina D. (18)

El hecho de que la unión de la vitamina D a su receptor específico regule la transcripción de unos 200 genes implicados en la regulación del crecimiento y la maduración celulares, la inhibición del eje renina - angiotensina y la angiogénesis, la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, ha dado lugar a la hipótesis de que existe un potencial papel etiopatogénico en diversas enfermedades extra esqueléticas.

Existen numerosas evidencias que apoyan el papel de la vitamina D sobre el sistema inmunitario que, a su vez, condicionaría un posible efecto en el desarrollo de enfermedades respiratorias. Conviene señalar que casi todas las células mediadoras de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa incluyendo linfocitos CD4 y CD8 activados, linfocitos B, neutrófilos y células presentadoras de antígenos como macrófagos y células dendríticas, presentan receptores de vitamina D que actuarían como un potente inmunomodulador, lo que justificaría una menor respuesta innata de monocitos y macrófagos con niveles de 25 OH vitamina D < 20 ng/ml.

En teoría, la activación macrofágica dependiente de vitamina D permitiría neutralizar microorganismo implicados en infecciones respiratorias y promovería un efecto inmunomodulador de la respuesta adaptativa impidiendo el efecto deletéreo de la misma sobre el huésped. (18)

Las células implicadas en la inmunidad innata son capaces de reconocer determinadas moléculas repetitivas características de diversos gérmenes patógenos mediante receptores de membrana o intranucleares. La activación de estos receptores induce la síntesis de la 1 - hidroxilasa, con lo que dichas células son capaces de sintetizar calcitriol a partir de la 25 OH vitamina D circulante. El calcitriol, a través del receptor la vitamina D, modula la expresión de determinados péptidos antimicrobianos, como la catelicidina, la 2-defensina o la hepcidina. Estos péptidos representan un mecanismo versátil de la lucha antibacteriana innata y su producción se ve alterada en la hipovitaminosis D. (19,20)

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con fibrosis quística presentan niveles bajos de 25 OH vitamina D, pese al aporte de suplementos, y que los pacientes con fibrosis quística y déficit de vitamina D requieren una mayor suplementación de vitamina D. El calcitriol interviene de forma significativa en el metabolismo de distintos péptidos antimicrobianos que actúan sobre agentes microbiológicos externos mediante distintas vías. La optimización de los niveles de vitamina D podría favorecer la formación de estas moléculas, mejorando el estado inmunológico de estos pacientes y su resistencia frente a las infecciones. (18, 19, 20, 21,28)

DENSITOMETRIA OSEA

El crecimiento y la mineralización del esqueleto es un proceso continuo que tiene lugar durante la infancia, pubertad y adolescencia, e implica la participación de múltiples factores hormonales y nutricionales.

Esta comprobado que durante los primeros años de vida y en la pubertad, son las épocas de la vida de mayor intensidad de depósito de sales minerales en el esqueleto en desarrollo. (22)

Los niveles máximos de masa ósea se alcanzan hacia la edad de 21 años y disminuye gradualmente a partir de los 50 años de edad, especialmente en las mujeres. Pero existen muchos factores de riesgos que pueden modificar el curso normal de la masa ósea a decir: estado nutricional, problemas de mala absorción, déficit suplementario, pérdidas renales de minerales óseos,

patologías de base que pueden disminuir la absorción de nutrientes como es la FQ. (22,23)

La densitometría ósea es una técnica diagnóstica que permite medir la densidad mineral del hueso, es decir, su contenido en calcio, por medio de los rayos X.

Las técnicas más usadas en niños son la Ultrasonografía, la QCT periférica y la DXA. Constituye la principal herramienta diagnóstica utilizada para medir densidad mineral ósea baja para la edad, y determinar el riesgo de sufrir fracturas óseas. Esta prueba puede servir para valorar la salud ósea, para llevar el control de la pérdida ósea o la respuesta al tratamiento y para detectar la osteoporosis en su etapa más precoz e instaurar un tratamiento preventivo. La densitometría es como toman una radiografía a nivel de todo el cuerpo y por regiones como: área lumbar, cuello del fémur y muñeca, áreas más específicas

El aumento de la esperanza de vida de los pacientes con FQ ha dado lugar a la aparición de nuevas complicaciones que están siendo estudiadas.

El primer reporte DMO baja fue en 1979, actualmente es ahora reconocido como un problema común, característica de esta enfermedad en adultos con FQ y sus complicaciones se han convertido en un problema de difícil manejo. Investigaciones recientes sugieren sin embargo que estos problemas realmente comienzan en la infancia, especialmente en pubertad.

Una alta prevalencia de la mineralización ósea baja está documentada en pacientes adultos con fibrosis quística (FQ). La osteopenia está presente hasta en el 85% de los pacientes adultos y osteoporosis en 10% a 34%.

En los niños, los resultados del estudio son discordantes probablemente debido a las comparaciones con diferentes poblaciones de control y correcciones sobre el tamaño óseo en niños en crecimiento. La desnutrición, la inflamación, la vitamina D y la deficiencia de vitamina K, alteración en la producción de hormonas sexuales, tratamiento con glucocorticoides, y la inactividad física son bien conocidos factores de riesgo de mala salud ósea.

Esta circunstancia, asociada al mayor consumo de las vitaminas liposolubles secundario al estrés oxidativo, explica el alto porcentaje de pacientes que presentan déficit de una o varias de estas vitaminas.

La pubertad es un período crítico para la mineralización ósea y requiere un seguimiento cuidadoso para alcanzar el pico de masa ósea óptima ⁽²⁴⁾

En cuanto a la interpretación en los niños y en especial en los niños con FQ se deben tomar algunos puntos a consideración: Los puntajes T no tienen sentido en los niños, ya que equivalen a comparar la estatura de un niño con la de un adulto. Por otra parte, mientras que las mediciones de DXA del cuello femoral y la columna lumbar en poblaciones adultas se ha demostrado para predecir un riesgo de fractura, esto no es el caso de niños y adultos más jóvenes, para quienes no se ha definido ningún umbral de fractura.⁽²⁴⁾

Por lo tanto, los estudios pediátricos utilizan puntajes Z relacionados con una población emparejada por edad y sexo. En los niños, la densidad mineral ósea baja la edad es cuando el Z - Score es inferior a - 2. ⁽³²⁾ de acuerdo a la posición oficial de la ISCD. Las recomendaciones actuales del Comité de Consenso de la Fundación de la Fibrosis Quística de los Estados Unidos sobre la Salud de los Huesos son usar Z- Los puntajes hasta los 18 años, los puntajes Z o T entre las edades de 18 y 30 y los puntajes T para los mayores de 30 años

En los niños, de acuerdo a ISCD: la mineralización ósea es clasificada como ⁽³²⁾:

1. El hallazgo de una o más fracturas de compresión vertebral (aplastamiento) es indicativo de osteoporosis, en ausencia de enfermedad local o traumas de alta energía.

2. El diagnóstico de osteoporosis en niños y adolescentes no debe hacerse basándose únicamente en criterios densitométricos, en ausencia de fracturas de compresión vertebral, el diagnóstico de osteoporosis está indicado por:

2.1. La presencia de historia de fractura clínicamente significativa y puntuación Z de la DMO ≤ -2.0 .

2.2. Una historia de fractura clínicamente significativa es una o más de las siguientes:

2.2.1. Dos o más fracturas de hueso largo a los 10 años de edad

2.2.2. Tres o más fracturas de huesos largos en cualquier edad hasta los 19 años de edad.

Una puntuación Z de BMC / BMD > -2,0 no excluye la posibilidad de fragilidad esquelética y el aumento del riesgo de fractura

La DMO regional no distingue entre los cambios en la densidad mineral y el tamaño óseo en los niños en crecimiento, porque la profundidad, y por lo tanto el volumen del hueso escaneado no se mide. Debido a que tanto el crecimiento lineal como el aposicional ocurren en los niños, las tasas de cambio tanto de la densidad mineral ósea como del área ósea no son necesariamente paralelas. Esta es una consideración importante, ya que las enfermedades crónicas infantiles como la FQ pueden perjudicar tanto el crecimiento como la mineralización del esqueleto debido a la maduración esquelética tardía. Con mayor frecuencia, la disminución del tamaño esquelético y por lo tanto del área ósea es más severa que la disminución del contenido mineral óseo, de manera que los déficits de la DMO pueden ser sobreestimados artificialmente en la población pediátrica. (24)

Las correcciones se pueden hacer para la edad estatural o la edad ósea basada en una gran cohorte de controles locales sanos investigados con la misma máquina y algoritmo que los pacientes, utilizando técnicas estadísticas que deben tener en cuenta los cambios no lineales relacionados con la edad y la variabilidad, sin embargo esto es muy difícil de realizar.

También se puede corregir el tamaño del hueso usando la densidad aparente mineral ósea (BMAD), o al área ósea, pero se pueden introducir algunos errores adicionales mediante los métodos usados para evaluar el tamaño óseo con DXA. Los valores de DXA también están influenciados por la composición de los tejidos blandos de la región de interés, ya que las correcciones para los tejidos blandos se basan en una distribución uniforme de la grasa alrededor del hueso, una suposición que puede no ser cierta en los pacientes con FQ debido a la desnutrición. (24)

Por lo tanto, los valores longitudinales de DXA también pueden reflejar cambios en la composición corporal. El ajuste de la DMO a la masa corporal magra podría corregir esta limitación.

La tomografía computarizada cuantitativa (QCT) podría ser una alternativa a la DXA en niños, ya que utiliza la técnica de la digitalización. (24)

ESTUDIOS PEDIÁTRICOS

Varios estudios han demostrado que la densidad mineral del hueso puede ser defectuoso en los niños. Hay reportes de Osteopenia que se encuentra entre el 28% a 47% de los niños y osteoporosis en 20% a 34%.

La DMO esta disminuida tanto en región lumbar y el cuello femoral en los pocos estudios pediátricos que se ha reportado ⁽²⁴⁾.

Esta deficiencia puede estar presente en niños con buen estado nutricional, sin embargo se sabe que la disminución severa de la DMO, es claramente menor en los pacientes con pocos síntomas respiratorios.

Por el contrario, otros estudios informan de la densidad mineral ósea normal en niños prepuberales y una frecuencia de fractura equivalente a la de una población de control de la misma edad. Los estudios longitudinales hacen posible analizar el curso de la masa ósea con el tiempo. Ellos sugieren que la inadecuada acumulación de masa ósea comienza en la infancia, ⁽²⁵⁾ en los que es la mitad del los niños ⁽²⁶⁾ saludable y pueden agravarse durante la adolescencia debido a un pico de masa ósea inadecuada, con una pérdida de aproximadamente 1 SD cada 6 a 8 años a partir de la edad de 5 años en adelante.

En conjunto, estos datos sugieren que la enfermedad ósea en sujetos con FQ probablemente aparece o empeora alrededor de la pubertad y luego continúa deteriorándose durante la edad adulta, como una función de una variedad de factores de riesgo. ⁽²⁴⁾.

En pediatría se recomienda en niños mayores de 8 años de edad con factores de riesgo para mala salud ósea (peso ideal menor al 90%, FEV1 < 50% del predicho, tratamiento con corticoides orales (prednisona) > 5 mg/día por más de 90 días al año, pubertad retrasada o historia de fracturas) ⁽²⁶⁾

Debe realizarse en columna lumbar y cadera. Si es normal (2 a -1 SDS), no debe repetirse hasta pasados 5 años, salvo variaciones en los factores de riesgo. Entre -1 y -2 SDS (densidad mineral ósea normal baja) debe repetirse cada 2 años para monitorizar progresión. Si es menor de -2 SDS repetir anualmente ^(26,28)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fibrosis quística es una enfermedad monogénica, en la que conocemos que puede existir un defecto tanto a nivel exocrino como endocrino de la función pancreática, por lo que sabemos que existe un riesgo en mal absorción de nutrientes como las vitaminas liposolubles, dentro de ellas la Vitamina D: un hormona que cumple múltiples roles fisiológicos en el ser humano, una de ellas es el mantener el equilibrio en el metabolismo óseo, así como en los procesos inmunológicos.

Sabemos por estudios previos que el déficit de vitamina D en niños Mexicanos Sanos es del 16%, sin embargo no contamos con estudios epidemiológicos en nuestro país, respecto a las prevalencia de Niveles de vitamina D en población pediátrica con FQ.

Lo que se sabe hasta el momento en la población pediátrica con FQ , tiene por estudios reportados en otros países: mas probabilidad de tener niveles de deficiencia o insuficiencia de Vitamina D por su propia patología de base, que probablemente a corto y largo plazo influirá en el desarrollo de otras comorbilidades como : fracturas tempranas, recaídas o nuevos ingresos hospitalarios por infecciones respiratorias , e incluso la probabilidad de desarrollar diabetes mas temprano que los pacientes que tiene FQ con niveles de suficiencia de Vitamina D , entre otros (28)

Al tener una población Pediátrica Mexicana sana ya con niveles de déficit de vitamina D y sabiendo que la FQ per se, incrementa el riesgo de malabsorción de vitamina D, consideramos que existirá niveles séricos mas bajos de Vitamina D que lo reportado en otras poblaciones y por tanto mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis en nuestros pacientes y por tanto riesgo incrementado de fracturas , de ser así: es importante el diagnóstico precoz de las alteraciones en el metabolismo óseo y la vitamina D, ya que al tener un diagnóstico temprano se podrían tomar las medidas terapéuticas adecuadas como: edad mas temprana en realización de DMO y su tratamiento correspondiente, para disminuir el riesgo de presentar complicaciones por Fibrosis Quística en cuanto a la densidad mineral ósea,

Reconociendo que las alteraciones del metabolismo óseo tiene un impacto relevante en la morbimortalidad de éstos pacientes, es importante conocer las alteraciones de los niveles de Vitamina D, la osificación y su prevalencia para caracterizar correctamente a la población pediátrica con FQ en el INP

JUSTIFICACIÓN

La población pediátrica con FQ, es más vulnerable de presentar deficiencia o insuficiencia en niveles de Vitamina D, que influirán en el metabolismo óseo y de otras comorbilidades. Por otro lado, la recomendación actual sobre la determinación del metabolismo óseo en niños con FQ es: niveles séricos de 25-OH Vitamina D al momento del diagnóstico y la densitometría ósea entre los 8 a 10 años, por considerarse el momento de máximo crecimiento.

A pesar de lo que ya se ha descrito en otros países en cuanto a las afectaciones del metabolismo óseo en los pacientes con FQ, en México no contamos con este tipo de estudios en esta población. En este estudio queremos conocer cuáles con las características de presentación de 25-OH vitamina D y la Densitometría Ósea en los pacientes de nuestra institución a edades más tempranas de las reportadas, puesto que tienen más factores de riesgo que la población general con FQ, entre ellos el lugar donde vivimos que ya reporta deficiencia de 25 OH vitamina D en 16% en niños sanos y su enfermedad de base que tiene una disfunción exócrina pancreática y que por ende tiene mala absorción de esta vitamina y otros nutrientes, incrementando el riesgo de fracturas en forma más temprana, que conlleva a mayor riesgo de hospitalización, generando más gastos institucionales e incrementan el ausentismo escolar en los niños y laboral de los padres.

Tomando en cuenta los resultados que estimamos obtendremos, este estudio es muy importante porque además se podrá favorecer a los pacientes con FQ que actualmente tienen una tasa de supervivencia más elevada con intervenciones terapéuticas más tempranas y por tanto disminuir el riesgo de fracturas y de otras comorbilidades descritas anteriormente de esta enfermedad.

Dependiendo de los resultados se podrá sugerir probablemente la administración más temprana de Vitamina D y/o que la edad de inicio para la realización de DMO sea más temprana, sabiendo que la población de estudio tiene una alta probabilidad de alteraciones en el metabolismo óseo por su patología de base y por su situación geográfica

Por todas estas razones es un estudio de relevancia, que consideramos debe realizarse para mejorar la calidad de vida de los pacientes pediátricos con FQ tratados en el Instituto nacional de Pediatría

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- 1.- ¿Cuál es la frecuencia de insuficiencia de 25 – OH vitamina?
- 2.- ¿Cuál es la frecuencia de deficiencia de 25 – OH vitamina D?
- 3.- ¿Cuál es el estado de Densidad Mineral Ósea?

OBJETIVO GENERAL

Describir los niveles de vitamina D y la densidad mineral ósea de pacientes con fibrosis quística

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer el numero de pacientes atendidos en INP con Fibrosis Quística
2. Conocer el Porcentaje de Paciente con FQ a quienes les realizaron estudios de Metabolismo Óseo
3. Describir los niveles séricos de 25 OH vitamina D
4. Reportar la frecuencia de alteraciones en los niveles de 25 OH vitamina D
5. Reportar las frecuencias de las alteraciones encontradas en la Densidad Mineral Ósea

METODOLOGÍA

CLASIFICACION DEL ESTUDIO

Observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo

POBLACION:

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística

POBLACIÓN ELEGIBLE:

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de tiempo comprendido entre el años 2016 – 2017

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Considerando una prevalencia estimada del 16% de Déficit de Vitamina D en niños sanos, y puesto que la población a estudiar de niños con FQ en nuestro instituto es baja, y además deben cumplir con criterios de inclusión y

exclusión, por lo anterior, se decide a conveniencia trabajar con el 100% de los niños con FQ que cumplan los criterios a mencionarse a continuación.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSION:

Pacientes:

- a) Con edades entre 5 y 18 años
- b) Cualquier sexo
- c) Que cuenten en expediente clínico medición de vitamina D
- d) Pacientes que cuenten con Densitometría Ósea.

EXCLUSION:

Pacientes:

- a) Historia de fractura reciente

UBICACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en las Instalaciones de la Consulta Externa de Endocrinología y en el Archivo del Instituto Nacional de Pediatría

DESCRIPCIÓN DE ESTUDIO

1. Se solicitó la base de datos de los pacientes con diagnóstico de FQ atendidos en el servicio de Neumología Pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría
2. Se identificó a los pacientes con fibrosis quística que se fueron atendidos en los dos últimos años en el INP.
3. Se revisó cada expediente de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión
4. Se hizo una selección de aquellos pacientes que ya tenían valoración por endocrinología y contaban con estudios de niveles de 25 OH vitamina D y su Densitometría Ósea
5. Se verificaron los niveles de 25 OH Vitamina D en los expedientes y / o en el sistema de Winlab
6. Se verificaron los estados de mineralización ósea en los expedientes y / o en los archivos de Pcas o Medicina Nuclear de este instituto.
7. Se recolectaron los datos en la hoja de anexo número 1, y luego estos fueron digitados los datos a sistema electrónico
8. Se ingresó la información en el instrumento de recolección de datos de Excel y luego fue procesada la información en el programa SPSS versión 22 y se realizó su posterior análisis.

DESCRIPCION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	CATEGORIA	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento	Se buscará la fecha de nacimiento dentro de la hoja de apertura de expediente clínico	Cuantitativa continua	Tiempo	Años
Sexo	Características biológicas de un hombre o una mujer	Se buscará en las notas de evolución registradas en el expediente físico o electrónico	Cualitativa nominal dicotómica	Genero	Masculino Femenino
IMC	Relación Peso para talla al cuadrado	Se buscará en las notas de evolución registradas en el expediente físico o electrónico	Cuantitativa continua	Dividiendo kg de peso entre cm de estatura al cuadrado	Kg/m ²
25_OH Vitamina D	Es la forma más precisa de medir qué tanta cantidad de vitamina D está presente en el cuerpo. En el hígado se forma la 25-hidroxi vitamina D. Medido por : Quimioluminiscencia	Se buscará en las notas de evolución registradas en el expediente físico o electrónico	Cuantitativa continua	ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> Suficiente: >30 ng/ml Insuficiente: 21-29 ng/ml Deficiente: < 20 ng/ml
Densitometría Ósea	Prueba para determinar la densidad mineral ósea. Método utilizado: DXA	Se buscará en las notas de evolución registradas en el expediente físico o electrónico	Cuantitativa continua	Z score	<ul style="list-style-type: none"> o = -1 DS -1,1,- 2 DS Densidad Mineral Ósea Baja para la edad < -2 DS ⁽³²⁾

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo. Se reportó el sexo de los pacientes incluidos, mediante frecuencias y proporciones. Mientras que las variables cuantitativas se reportaron mediante medias de tendencia central y dispersión (edad, IMC, Niveles de 25-OH vitamina D, Z Score de la DMO

RECURSOS

MATERIALES

1. Expediente clínico
2. Sistema informático de INP: Winlab / Pacs
3. Hoja de recolección de datos

HUMANOS

1. Residente de Endocrinología Pediátrica: Responsable de realizar el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico. Recolecte la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
2. Investigadores responsables: Elaboración del protocolo, marco teórico y seguimiento del estudio.
3. Asesor metodológico: Responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, redacción y apoyo en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

FINANCIAMIENTO

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al Instituto Nacional de Pediatría, dado que es un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo, no generará gastos adicionales.

CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores responsables señalamos que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

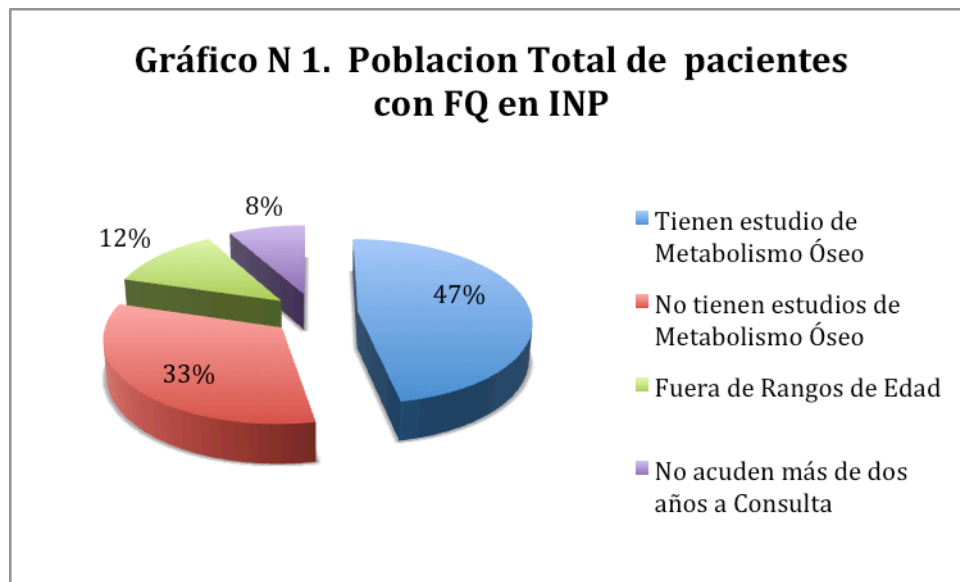
CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio sigue los principios en acuerdo a las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC), de la Declaración universal sobre bioética y derechos humanos de la UNESCO, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975), enmendada por la 35ª Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ª Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se lleva a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

RESULTADOS

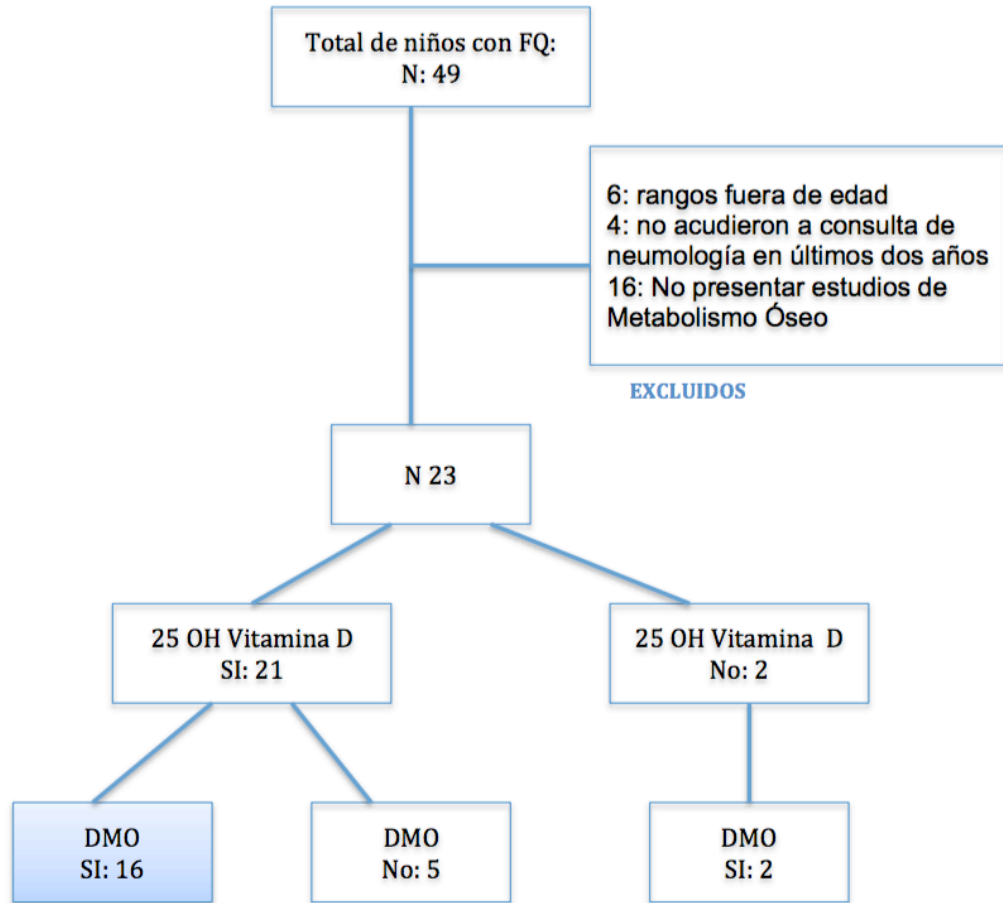
Fueron incluidos inicialmente 49 pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística de el servicio de Neumología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo estipulado para el estudio, de los cuales 23 pacientes (47%) tuvieron estudios para valoración de metabolismo óseo, 6 pacientes (12%) se excluyeron por rangos fuera de edad del estudio , 4 pacientes (8%) porque no acudieron a consulta de neumología en últimos dos años y 16 pacientes (33%) por no presentar estudios de Metabolismo Óseo. Se representa porcentajes en grafica Número 1.



Los siguientes resultados se toman en cuenta a niños que cumplen criterios de selección en el 100% con algún estudio de metabolismo óseo, en número total de 23 pacientes, 21 niños tenían niveles de 25 OH vitamina D y 18 niños tenían densitometría ósea para interpretar, se muestra en la Figura número 1.

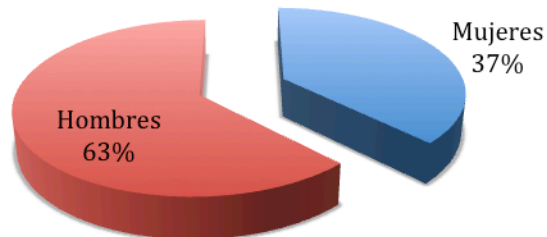
Posteriormente los frecuencias, rangos y relaciones que se muestran son tomando en cuenta los pacientes que cumplen tanto con reporte de DMO a nivel de regiones Corporal Total y Lumbar de L1-L4 y niveles séricos de 25 OH vitamina D, como a continuación se describe en 16 pacientes.

Figura N1. Flujograma de la Población estudiada de pacientes con FQ en INP



El porcentaje de pacientes de género masculino fue 63 % (n=10) vs 37 % (n= 6) de género femenino, con una relación de 1.7:1. Se representa porcentajes en grafica número 3.

Gráfico N. 2 . Porcentaje de mujeres y hombres con FQ con estudios de Metabolismo Óseo



La media de edad al momento del estudio del metabolismo óseo fue de 126 meses equivalente a 10 años 6 meses. Se representa media y rangos en la tabla número 1

Tabla N. 1. Media de edad en meses al momento de estudio de Metabolismo Óseo

	Número de Pacientes	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad en Meses de Estudio de Metabolismo Óseo	16	82	190	126	41.603

En cuanto a niveles de 25 OH Vitamina D la media al momento del estudio fue de 22,44 Se representa media y rangos en la tabla número 2.

Tabla N. 2. Media de niveles de 25 OH Vitamina D

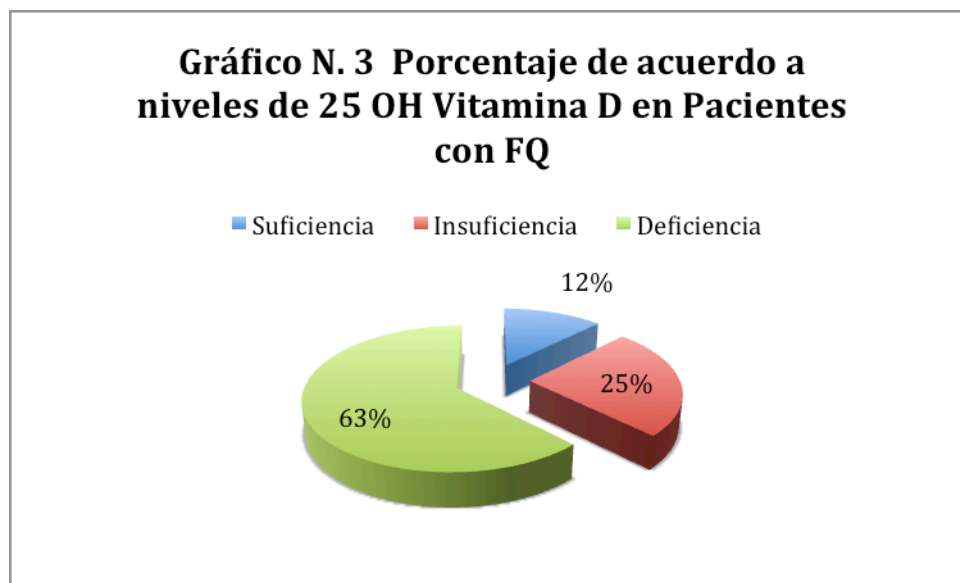
	Número de Pacientes	Mínimo	Máximo	Media
Valor de 25 OH Vitamina D	16	7,02	67,6	22,44

De acuerdo al sexo de los pacientes, las distribución de 25 OH vitamina D en niveles de suficiencia, insuficiencia y deficiencia, representa en la tabla número 3.

Tabla N. 3. Niveles de 25 OH Vitamina D de acuerdo al sexo de los niños con FQ.

	Número de pacientes	Suficiencia	Insuficiencia	Deficiencia	Porcentaje acumulado
Femenino	6	1(6,25%)	2(12,5%)	3(18,75%)	37,5%
Masculino	10	1(6,25%)	2(12,5%)	7(43,75%)	62,5%
Total	16	2 (12,5%)	4 (25%)	10 (62,5%)	100%

Dentro de las características de los niveles de 25 OH vitamina D. Se presentaron niveles de Suficiencia en número de 2 pacientes (12%), Insuficiencia en número de 4 pacientes (25%) y niveles de deficiencia en número de 10 pacientes (63%). Se representa porcentajes en grafica N. 3.



En cuanto a Densidad mineral Osea: se encontraron dependiendo del área analizada: Corporal Total (CT) en Z- Score $> 0 = -1$: 62,5 %, Z- Score $-1,-2$: 25 % y Z- Score < -2 : 12.5 %. Respecto a la Región Lumbar (L1-L4) se obtuvieron los siguientes datos: Z- Score $> 0 = -1$: 43,75 %, Z- Score $-1,-2$: 31.25 % y Z- Score < -2 : 25 %. Todos los datos están valorados para la Población General reportado en el método de DXA. Estos datos se presentan en la Tabla N. 4 y Tabla N. 5

Tabla N. 4. CORPORAL TOTAL Z- SCORE PARA LA POBLACION GENERAL

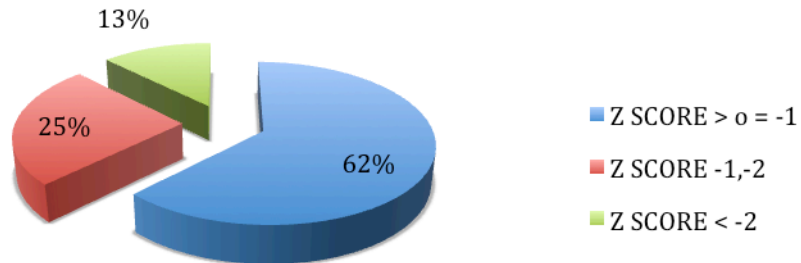
	Z – Score	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	> 0 = -1	10	62,5	62,5	62,5
	-1, -2	4	25	25	87,5
	DMO baja para la edad < - 2	2	12,5	12,5 100	100
Total		16	100	100	100

Tabla N. 5 REGION L1- L4 Z-SCORE PARA POBLACION GENERAL

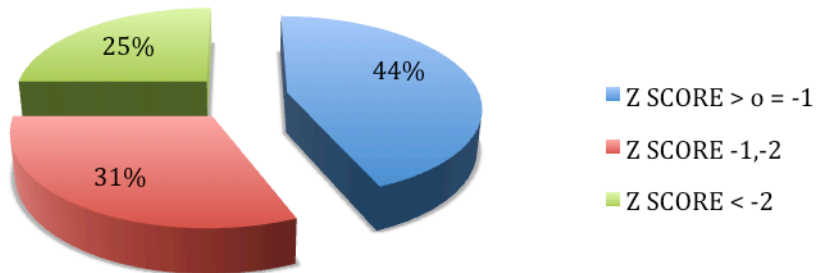
	Z – Score	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	> 0 = -1	7	43.75	43.75	43.75
	-1, -2	5	31,25	31,25	75
	DMO baja para la edad < - 2	4	25	12.5 100	100
Total		16	100.0	100	100

Se representan en forma de pastel, los porcentajes referidos en las tablas número 4 y número 5; en las gráficas número 4 y gráfica número 5.

Gráfica N.4 Densidad mineral ósea que corresponde a Corporal Total comparado con la población general . DEXA



Gráfica N.5 Densidad mineral ósea que corresponde a L1 - L4 comparado con la población general

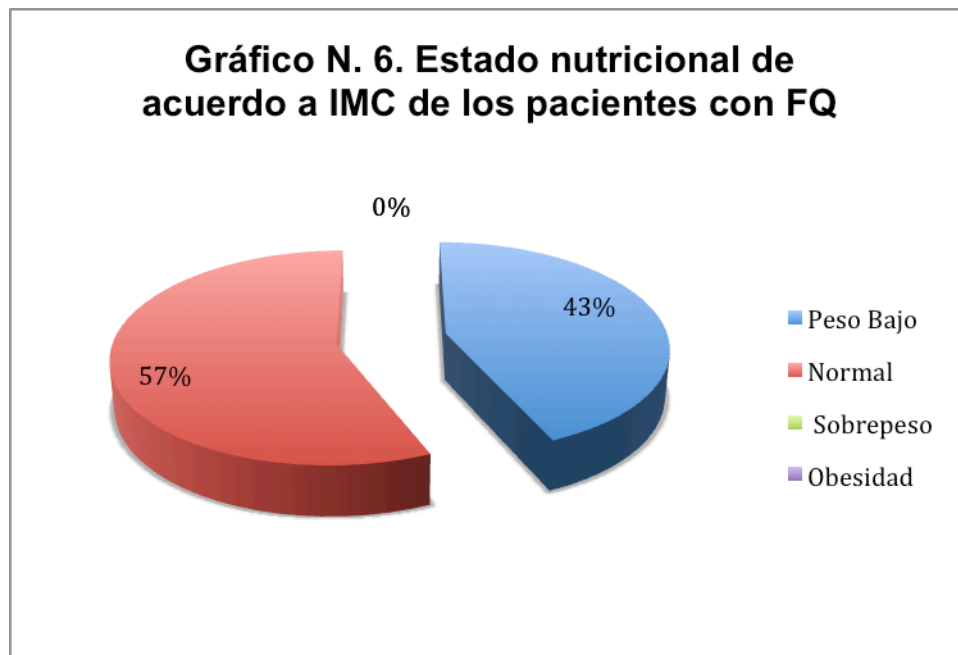


En la siguiente tabla se muestra de la población estudiada, en forma comparativa niveles de 25 OH Vitamina D y densidad mineral ósea en región corporal total: 2 pacientes tuvieron DMO baja para la edad y en el 100% presentaron niveles de 25 OH vitamina D en insuficiencia; en la región lumbar L1-L4: cuatro pacientes tuvieron DMO baja para la edad y de ellos el 75% tuvo 25 OH vitamina D en niveles de insuficiencia y el 25% niveles de suficiencia. Se muestra en la tabla N 6 estos datos.

Tabla N. 6. Niveles de 25 OH Vitamina D y DMO de los niños con FQ.

25 OH Vitamina D	Z-Score CT			Z-Score L1-L4		
	= 0 > -1	-1,-2	< - 2	= 0 > -1	-1,-2	< - 2
Suficiente		1		1	1	1
Insuficiente	3	1		3	1	
Deficiente	7	2	2	4	3	3
Total	10	4	2	7	5	4

En cuanto al estado nutricional de los pacientes tomando en cuenta el IMC: el 53% tiene peso normal y 47% peso bajo. No se observó sobrepeso ni Obesidad. Se representa estos datos en la gráfica número 6.



DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue describir y reportar las características de presentación del metabolismo óseo en los pacientes de entre 5 y 18 años con Fibrosis Quística que fueron atendidos en ser servicio de Neumología y Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

En cuanto a los Niveles de 25-OH vitamina D, el 63% de los niños se encontraron en niveles de deficiencia y el 25% en niveles de Insuficiencia. En un estudio de América del Norte ⁽³⁾ en la población pediátrica con Fibrosis Quística se reportaron niveles inadecuados de 25 OH vitamina D en niveles tan altos como 95%, comparado con nuestra población entre deficiencia e insuficiencia niveles con similares (88 %). De acuerdo a la encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2006, en la ciudad de México se reportó una prevalencia del 16% ⁽⁶⁾ ya en niños sanos, por lo que era esperado en estos niños con múltiples factores modificables y no modificables un porcentaje mas alto, sin embargo nos llama la atención que se encontró mayor a lo esperado.

En cuanto a la Densidad Mineral Osea, existe en la revisión de la literatura controversia sobre la definición y criterios para diagnostico de Osteoporosis. Además existe controversia en definir cual es el lugar anatómico ideal para valoración de densidad mineral ósea, sin embargo el lugar donde existe mayor estudios para valoración en pediatría es en la región lumbar. Nuestra institución tiene para realizar valoración y reportar con Z – Score de la población general en región lumbar y corporal total.

Al analizar los resultados de este estudio: no encontramos pacientes con Osteoporosis ⁽³²⁾. En la región corporal total el 12,5% y en la región lumbar el 25% de la población estudiada por DXA reporto densidad mineral ósea baja para la edad con una alta posibilidad de fractura, todo estos resultados interpretados por Z – Score⁽³²⁾ . En otros estudios de Fibrosis Quística en pacientes pediátricos reportan 28% a 47% de DMO en rangos de osteopenia y del 20% a 34% de DMO en rangos de osteoporosis ⁽²⁴⁾

Existe actualmente criterios divididos y dependiendo de la organización a la que se tome en cuenta sobre los niveles de 25 OH Vitamina D mínimos o ideales para una función o mantenimiento de la densidad mineral ósea adecuada para la edad , la misma que esta apoyada en la mayoría de los estudios revisados en $> 0 = a 20 \text{ ng/dl}$, este es nuestro punto de corte en este estudio para catalogar niveles de Vitamina D en Insuficiencia, llama la atención que fuera este rango

la media de presentación en nuestra población estudiada, probablemente eso explique nuestros resultados .

Hay evidencia que sugiere que la acumulación inadecuada de la masa ósea comienza en la infancia, donde la mitad de los niños sanos pueden agravarla durante la adolescencia debido a un pico de masa ósea inadecuado con una pérdida de aproximadamente 1 DS cada 6 a 8 años a partir de los 5 años de vida ⁽²⁴⁾, por lo que los controles en los niños con FQ deben ser a la edad promedio de 8 años⁽³¹⁾.

La enfermedad ósea en sujetos con FQ probablemente aparece o empeora alrededor de la pubertad y luego continúa deteriorándose durante la edad adulta, en función de una variedad de factores de riesgo.

Entre los factores de riesgo existen factores modificables y no modificables, los mismos que pueden haber intervenido en el reporte de los porcentajes de este estudio comparado con otras series de estudios anteriormente comentados

Entre ellos se podría analizar niños que no tienen suplementación de Vitamina D3 desde pequeños o si la reciben tienen dosis que están indicadas en poblaciones normales y esta es una población en riesgo, donde según algunas organizaciones la recomendación de suplementación va desde 800 UI hasta 2000 UI al día.

Pero también hay factores que aunque modificables son difíciles de controlar como por ejemplo: dosis y tiempo de uso de esteroides, actividad física, tiempo de exposición solar, superficie cutánea expuesta al sol, grado de pigmentación de la piel, masa corporal, latitud, estación, contaminación ambiental, entre otros factores.

Dentro de los factores no modificables está la genética, que según algunos estudios representa uno de los factores más importantes en la DMO de un individuo.

En cuanto a las recomendaciones para mejorar la salud ósea está: un tiempo recomendado de exposición solar moderada (cara y extremidades) de 5–10 min 2-3 veces por semana

Se recomienda monitorizar 25 – OH vitamina D cada 3 – 6 meses después de iniciada o modificada la suplementación. ⁽²⁴⁾ Existe evidencia en algunos estudios donde se sugiere la suplementación de vitamina D necesaria para

mantener la concentración de 25 –OH Vitamina D sobre los 20 ng / ml (50 nmol / L) ⁽³¹⁾

En cuanto a la DMO se debe a los niños entre 8 y 10 años realizar una DMO cada 1 a 5 años, dependiendo de la edad del paciente, la valoración de la DMO previa y los factores de riesgo. Para la interpretación de la DMO se sugiere que en paciente con FQ la interpretación de la DMO sea por Z- score ⁽³¹⁾

CONCLUSIONES:

La media de niveles de 25 OH vitamina D estuvo en niveles de insuficiencia, el 23% e la población estudiada tenía niveles de insuficiencia y el 63% tuvo niveles menores a 20 ng/dl al momento del estudio, casi la mitad de los pacientes presentan peso bajo, lo que aunado a que frecuentemente existe baja exposición a la luz del sol, uso de dosis altas de esteroides en forma crónica y un estilo de vida sedentario, les confiere un riesgo elevado para presentar una baja reserva ósea y desarrollo de densidad mineral ósea baja para la edad e incluso osteoporosis, afectando la calidad de vida de los cada vez más numerosos pacientes que sobreviven a largo plazo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Meses a realizar actividades				
	Julio/ 16 – Septiembre /16	Octubre/16 - Marzo /17	Abril - Mayo 2017	Junio 2017	
Realización y revisión de protocolo	X				
Revisión de base de Datos de Pacientes		X			
Búsqueda y registro de variables investigadas en Winlab y Pacs		X	X		
Análisis de resultados y conclusiones			X		
Impresión del Protocolo					X
Presentación a Enseñanza INP					X

BIBLIOGRAFÍA

1. Chesdachai,S, Tangpricha ,V. Treatment of vitamin D deficiency in Cystic fibrosis, J Steroid Biochem. Mol. Biol. (2016)
2. Norton L, Page S, Sheehan M, Mazurak V, Brunet-Wood K, Larsen B. Prevalence of Inadequate Vitamin D Status and Associated Factors in Children With Cystic Fibrosis. Nutr Clin Pract. 2014 Dec 30. pii: 0884533614562839.
3. Grey V, Atkinson S, Drury D, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. Pediatrics. 2008;122:1014-1020
4. Borowitz D, Baker R, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;35:246-259.
5. Aris R, Merkel P, Bachrach L, et al. Consensus statement: guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1888-1896.
6. López. D, Méndez. L, Guagnelli M.A. ,Clark Patricia, Deficiencia de vitamina D en la edad pediátrica. Una oportunidad de prevención. ELSEVIER. Boletín Med Hosp Infant Mex. 2015; 72(4): 225-234
7. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathological study. Am J Dis Child 1938;56:344-399
8. Farber S. Pancreatic function and disease in early life. V. Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. Arch Pathol 1944;37:238-250
9. di Sant'Agnese P, Darling R, Perera G y cols. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Pediatrics 1953;12:549-563.
10. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolyte in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics 1959;23(3):545-549.

11. Lezana JL, Cuevas F, Loaiza JA, Narváez O, Villareal E. Fibrosis quística, Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. Asociación Mexicana de fibrosis quística 2008: 1-112.
12. Marquette M, Haworth CS. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Pediatric Respiratory Reviews* (2016)
13. Vanacor R, y otros. Prevalence of low bone mineral density in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Revista Asociación de Medicina Brasileira* 2014; 60(1): 53- 58
14. O'Loughlin EV, Hunt DM, Bostrom TE, et al. X-ray microanalysis of cell elements in normal and cystic fibrosis jejunum: Evidence for chloride secretion in villi.
15. Harris A. The duct cell in cystic fibrosis. *Ann NY Acad Sci* 1999;880:17-30. ENFERMEDAD DIGESTIVA 89
16. Davison AFF. Gastrointestinal and pancreatic disease in cystic fibrosis. In: Hodson ME and Geddes DM, ed. *Cystic Fibrosis*. Chapman and Hall, 1995:31-36.
17. Valero M.Á. y Hawkins F. Metabolismo, Fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *Revisión, REEMO*. 2007;16(4):63-70
18. García de Tena, Jaime y Otros. Papel de la Vitamina D en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y otras enfermedades respiratorias
19. Amado Carlos, Garcia Maria, Fariñas Ma. Del Carmen, Amado Jose. Antibióticos humanos modulados por calcitriol: nuevos aspectos fisiopatológicos de la hipovitaminosis D. *Revisión. Endocrinología y Nutrición*. 2016;63(2): 87-94
20. Herscovitch K., Dauletbaev N., Larry C. Vitamin D as an anti-microbial and anti-inflammatory therapy for Cystic Fibrosis. *CME Review, Pediatric Respiratory Reviews*. 15 (2014) 154 – 162

21. McCauley L., Thomas W., Laguna t., y otros, Vitamin D Deficiency Is Associated with Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. *Annals ATS* Volumen 11 Number 2 February 2014
22. Yeste, D. Del Rio L., Gussinyé A. y otros, Desidad mineral osea en lactantes y niños (0-4 años) a nivel de la columna lumbar. Patrones de normalidad. *Annales Españoles de Pediatría*. 1998; 49: 248-252
23. Sheikh S., Gemma S, Patel A. Factors associated with low bone mineral density in patients with cystic fibrosis. *J Bone Miner Metab* (2015) 33:180 – 185
24. Sermet-Gaudelus I., Castanet M., Retsch- Bogart J. Y otros. Update on Cystic Fibrosis – Related Bone disease: a Spacial Focus on Children. Review, *Paediatric Respiratory Reviews* 10 (2009) 134 – 142
25. Buntain HM, Schluter PJ, Bell SC et al. Controlled longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61: 146– 154
26. Bianchi ML, Romano G, Saraifoger S, Costantini D, Limonta C, Colombo C. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 388–396.
27. Pappa HM, Bern E, Kamin D, Grand RJ. Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*.2008;24(2):176-183
28. Scott M. Blackman, Vin Tangpricha, Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin N am* 63 (2016) 699- 708
29. Simoneau Tregony, et al , A randomized controlled trial of vitamin D replacement strategies in pediatric CF patient. *Journal of Cystic Fibrosis* (20015)
30. González David, et al . Vitamina D y colonizaciones pulmonares crónicas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con fibrosis quística. *Nutr Hosp*. 2015;32:1629-1635

31. Dominique Turck , et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition* 35 (2016) 557e57

32. The International Society For Clinical Densitometry, ISCD, Official Positions – Pediatric. 2015



ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES

I. DATOS DE IDENTIFICACION:

Nombre: _____

Número de Expediente: _____

Sexo _____

Edad _____

Tanner: M: _____ P: _____ G: _____

II. TRATAMIENTO

Vitamina D Suplementación: Si _____
No _____

III. ANTROPOMETRIA

- Peso en kg _____
- Talla en cm _____
- IMC (peso/talla²) _____

IV. LABORATORIOS

	>30 ng/ml	29-21 ng/ml	<20ng/ml
25_ OH Vitamina D (Quimioluminiscencia)			
Densitometría Ósea	Z Score > 0= -1	Z Score -1, -2	Z Score < -2