



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA  
SALUD

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE 25(OH) VITAMINA D EN NIÑOS CON LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA

LNCA VANESSA HERNÁNDEZ ROSILES

TUTOR:

Dra. Patricia Clark Peralta, Jefe de la Unidad de Epidemiología Clínica Hospital Infantil de México Federico Gómez

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

Dr. Rubén Burgos Vargas, Unidad de Reumatología Hospital General de México

Dra. Guadalupe S. García de la Torre, Coordinadora de Enseñanza del Departamento de Salud Pública

Dr. Juan O. Talavera Piña, Unidad de Epidemiología, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

MÉXICO, DF ENERO 2013

## INDICE GENERAL

Pág.

1. Resumen	.....	4
2. Antecedentes	.....	5
3. Planteamiento del Problema	.....	13
4. Justificación	.....	14
5. Metodología	.....	14
6. Objetivo general y específicos	.....	15
7. Criterios de inclusión y exclusión	.....	16
8. Tamaño de muestra y Maniobra	.....	16
9. Plan de análisis	.....	16
10. Aspectos éticos	.....	17
11. Resultados	.....	18
12. Discusión	.....	25
13. Conclusión	.....	27
14. Consentimiento informado	.....	28
15. Anexos	.....	37

16. Operacionalización de variables	.....	44
17. Productos a obtener	.....	47
18. Técnicas de Laboratorio	.....	47
19. Bibliografía	.....	54

## **Resumen**

**Objetivo** Determinar las concentraciones séricas de 25(OH) vitamina D en niños con LES y AIJ de la Clínica de Reumatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez y el Instituto Nacional de Rehabilitación y compararlas con las concentraciones séricas de 25(OH) vitamina D de niños clínicamente sanos de la misma edad y sexo.

**Pacientes y Métodos** Previo consentimiento y asentimiento informado de los pacientes y sus padres, se realizó un estudio transversal analítico en niños y niñas con diagnóstico de LES y AIJ. Se aplicó un cuestionario con datos demográficos y estilos de vida como exposición al sol. Se tomó una muestra sanguínea para medir las concentraciones de 25(OH)D, PTH, calcio y fósforo. La 25(OH) D fue medida a través del método de espectrometría de masas con corrección tándem en el Laboratorio de metabolismo óseo en la Universidad de Tufts y la PTH por medio de radioinmunoanálisis. Las concentraciones de 25(OH)D fueron comparadas entre los 3 grupos buscando su relación con el diagnóstico, sexo, color de piel y uso de bloqueador solar. El análisis estadístico se realizó por medio del Paquete SPSS versión 20. Las diferencias de proporciones se realizaron por medio de  $X^2$  o prueba exacta de Fisher cuando fue necesario, se utilizó la prueba de ANOVA para variables cuantitativas, se realizó una regresión logística para valorar los OR y el modelo multivariado fue incluido para ajustar las variables confusoras y se realizó un análisis de Covarianza con ajuste de variables.

**Resultados** Se incluyeron 37 pacientes con LES, 37 con AIJ y 79 controles sanos de 7 a 17 años de edad. La media de concentraciones de 25(OH)D fue baja en los tres grupos, siendo menor en LES (18.95 ng/ml) seguidas por el grupo de AIJ (21.97 ng/ml) y finalmente en los controles ( 23.68 ng/ml), se encontró una diferencia significativa  $p < 0.05$  entre LES y controles, con un OR en LES(2.41 ,  $p = 0.057$ ) y sexo femenino OR (2.61,  $p < 0.05$ ), ajustado por diagnóstico, sexo, color de piel y uso de bloqueador.

**Conclusiones** Al igual que lo reportado en la literatura, el LES se asocia con la presencia de concentraciones más bajas de 25(OH) D. En estudios futuros es necesario valorar el efecto de la suplementación de la vitamina D en la salud del hueso y la inflamación de la enfermedad en sujetos con esta enfermedad.

## **Introducción**

En la actualidad, la deficiencia de vitamina D es un problema prevalente en la población pediátrica a nivel mundial. Es bien conocido que esta vitamina tiene un rol en la fisiopatología del hueso y que su deficiencia está relacionada al raquitismo en niños, así como a la presencia de osteomalacia y osteoporosis en sujetos adultos y de la tercera edad. De manera más reciente se ha identificado que la vitamina D puede encontrarse en concentraciones bajas en enfermedades crónico degenerativas como son Diabetes Mellitus tipo 1, algunos tipos de cáncer y algunas enfermedades autoinmunes como son el lupus eritematoso sistémico(LES) y la artritis idiopática juvenil(AIJ), por lo que hoy en día se estudian los posibles roles de esta vitamina en la fisiopatología de enfermedades autoinmunes.

Tanto los pacientes con diagnóstico de LES como de AIJ son una población vulnerable para el desarrollo de concentraciones bajas de vitamina D, ya que presentan diversos factores de riesgo (uso de glucocorticoides, exposición limitada al sol) los cuales favorecen la disminución en los niveles de esta vitamina, por lo tanto se convierten en una población aun más vulnerable a la presencia de alteraciones secundarias. Los estudios en estos grupos en particular son sumamente limitados, sin embargo, todos han reportando concentraciones bajas de esta vitamina.

## **Antecedentes**

### Epidemiología de la vitamina D

En la actualidad es conocido que la deficiencia de 25(OH)D es un problema prevalente tanto en población pediátrica como adulta, convirtiéndose en una preocupación a nivel de salud pública, se estima que esta deficiencia está presente hasta en un billón de personas en el mundo<sup>[1]</sup> La primera descripción de deficiencia data del siglo XVII por Whistler, Glisson y DeBoot, los cuales observaron que muchos de los niños que vivían en haciamiento del norte de Europa presentaban una enfermedad con grave deformación ósea la cual describieron como raquitismo.[2, 3] Hoy día es descrita como enfermedad del sistema esquelético que se caracteriza por una pobre mineralización del hueso y por lo tanto deformación de éste, además de un importante retraso en el crecimiento longitudinal y displasia en las epífisis.[1, 4]

Los reportes en diferentes grupos de estudio a nivel mundial reportan altas prevalencias tanto de deficiencia ( $\leq 20$  ng/ml) como de insuficiencia (21-29 ng/ml), actualmente, se ha desarrollado un debate en torno a la existencia de concentraciones óptimas en suero, estableciéndose como concentraciones meta por arriba de los 30ng/ml y de 36-40ng/ml como rangos favorables para la salud.[5, 6]

Se han realizado estudios en diversos países con población pediátrica acerca del estado de la vitamina D, en China(Beijing), se tomó una muestra de 1248 mujeres adolescentes entre 12 y 14 años de edad, se reportó una prevalencia de 45.2% de deficiencia (< 20ng/ml) en el invierno con la presencia de casos de raquitismo y durante el verano las cifras mostraron una reducción importante a 6.7%. En Grecia se determinaron las concentraciones de 25(OH)D en 178 sujetos sanos de 3-18 años de edad en dos estaciones del año (invierno y verano), la muestra fue dividida en 3 grupos: grupo 1 (3-10 años de edad), grupo 2 (11-14 años de edad) y grupo 3 (15-18 años de edad), al comparar las medias de las concentraciones de vitamina D en invierno y verano se observaron los siguientes valores: grupo 1:  $18.5 \pm 1.3$  vs  $29.4 \pm 1.8$  ng/ml ( $p < 0.01$ ), grupo 2:  $21.0 \pm 1.9$  vs  $26.6 \pm 1.4$  ng/ml ( $p < 0.05$ ) y en el grupo 3:  $12.7 \pm 0.9$  vs  $27.7 \pm 1.3$  ng/ml ( $p < 0.01$ ); durante el invierno un alto porcentaje (47%) de los adolescentes de 15-18 años de edad presentaron concentraciones < 10 ng/ml y en menor medida (13-14%) en edades de 13 a 14 años, mientras que en le verano todos los sujetos presentaron niveles mayores a 10 ng/ml. En Francia se realizaron 4 mediciones ( 2 en invierno y 2 en verano) durante 18 meses a 54 adolescentes masculinos de 13-16 años, las cifras mostradas en el veranos fueron significativamente mayores  $28.6 \pm 7.9$  y  $20.9 \pm 6.6$  ng/ml comparadas con las de invierno  $8.1 \pm 2.7$  y  $8.5 \pm 2.4$  ng/ml), durante la primera medición en invierno el 72% de las concentraciones de los adolescentes fueron inferiores a 10 ng/ml y en el segunda medición el 68%. [7-10]

En 2009 en Estados Unidos, se publicaron los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición(NHANES)2001-2004, la cual incluye reportes acerca de la prevalencia de deficiencia de 25(OH)D en la población pediátrica(1-21años de edad), encontrando que el 61% de esta población, que representa a 50.8 millones de niños y adolescentes presentaban insuficiencia( $15-29$ ng/ml) y el 9% presentó deficiencia con valores menores a 15ng/ml lo que representa 7.6 millones de niños y adolescentes.[11] De igual manera se publicaron los datos comparativos de la NHANES III(1988-1994) con los de NHANES(2001-2004); encontrando que los valores entre ambas encuestas de vitamina D en los adolescentes de 12-19 años disminuyeron de 32ng/ml a 24ng/ml respectivamente, reportando las concentraciones mayores en los blancos no hispanos, seguidos de los México-americanos y finalmente las concentraciones menores fueron encontradas en niños no hispanos de raza negra.[12]

En nuestro país existen muy pocos estudios relacionados con el estado de la vitamina D en población pediátrica. El grupo de Laracilla A y cols (1988) determinó las concentraciones en suero en 41 recién nacidos, se establecieron valores de referencia en recién nacidos pretérmino  $18.79$  ng/ml y en los de término eutróficos de  $19.4$  ng/ml. [13]. Elizondo-Montemayor y cols, evaluó las concentraciones de 25(OH)D en 198 niños de 6-12 años de edad en la región noreste de nuestro país, se observó un 62.1% de sujetos con valores de insuficiencia ( $21-29$  ng/ml) y 20.2% de deficiencia(<20ng/ml).[14]. El Instituto Nacional de Salud Pública en 2011, presentó los resultados de las concentraciones séricas de vitamina D en niños y adolescentes mexicanos, estas

concentraciones fueron determinadas por medio de muestras de la ENSANUT 2006, un total de 1,025 niños (preescolares (2-5 años) y escolares (6-12 años)) fueron evaluados, al aplicar factores de expansión los resultados se extrapolan a 8 millones de niños mexicanos, obteniendo que los niños del DF presentaron las concentraciones más bajas ( $30 \pm 4.4$  ng/ml) comparados con los niños de la región Sur ( $43.6 \pm 22.4$  ng/ml, con una  $p < 0.001$ ), la prevalencia de deficiencia ( $< 20$  ng/ml) fue del 16%, con cifras mayores en preescolares 24% vs escolares 10% ( $p < 0.05$ ), la prevalencia de insuficiencia (20-30 ng/ml) fue 23%, 30% en preescolares y 18% en escolares ( $p < 0.05$ ). La prevalencia de deficiencia grave ( $< 8$  ng/ml) fue muy baja de 0.3%. Sin embargo; en dicho estudio se utilizó la técnica de ELISA para determinar las concentraciones de 25(OH)D, esta técnica no es considerada el estándar de oro, por lo que presenta una limitación importante [15]

### Metabolismo

La vitamina D era conocida con este nombre en el siglo 20, hoy día es reconocida como una pro-hormona ya que gran parte se sintetiza de manera endógena, la cual juega un rol crucial en el metabolismo del calcio y fósforo, así como en la formación y la mineralización del hueso. [16-18]

La obtención de vitamina D se da por medio de 2 vías: exposición a la luz solar, ingesta a través de alimentos y suplementos alimenticios. La fuente más importante parte de la exposición a la luz solar ultravioleta (UVB) a través de la piel; en donde la 7-dehidrocolesterol por medio de una longitud de onda de 290-315nm es convertido a provitamina D3 y ésta a su vez, es transformada a vitamina D3; una menor cantidad de vitamina D es ingerida a través de los alimentos, de los cuales se adquieren las formas D2 y D3. Una vez obtenida por ambas vías, las dos formas circulantes de vitamina D se unen a una alfa[ $\alpha$ -globulina transportadora (DBP) y tienen como destino el hígado. En los microsomas del hepatocito, por medio de la vitamina D-25hidroxilasa (parte de la familia de los citocromos P450), es convertida a 25-hidroxivitamina D [25 (OH)D] o calcidiol, incorporando un grupo hidroxilo (OH) al carbono 25, siendo ésta la de mayor circulación y la utilizada para determinar el estado de esta vitamina en un sujeto. La vitamina D en su forma [25(OH)D] es biológicamente inactiva por lo que a su vez unida a una proteína (DBP) es transportada a los riñones y metabolizada por medio de la enzima 25(OH)D- $\alpha$ 1-hidroxilasa mitocondrial a su forma activa 1,25-hidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] o calcitriol; siendo este el metabolito de la vitamina D con mayor actividad biológica, el incremento o descenso de esta forma activa está regulada por los niveles séricos de la hormona paratiroidea, calcio, fósforo y factor (FGG-23). La absorción se da en promedio en un 80% en el intestino delgado, posteriormente es solubilizada por las sales biliares para incorporarse a los quilomicrones, transportándose a través del sistema linfático hacia el hígado, la excreción ocurre en su mayoría por medio de las heces y en menor cantidad por vía urinaria [19-21] (FIGURA 1)

### Factores de riesgo para hipovitaminosis

La principal fuente de vitamina D es la síntesis endógena a través de la exposición al sol, esta síntesis puede verse limitada por diversos factores considerados de riesgo, como son: un color de piel con mayor pigmentación, temporada estacional principalmente durante el invierno, uso de bloqueadores solares, latitudes por arriba de 37°N y por debajo de 37°S, tipo de vestimenta, contaminación ambiental. Existen otros factores como: un Índice de masa corporal con diagnóstico de obesidad, ya que se ha observado una asociación inversa con las concentraciones de vitamina D y la grasa corporal, uso de medicamentos como glucocorticoides que afectan la biodisponibilidad. La segunda fuente de obtención de vitamina D, se da a través de los alimentos, sin embargo existen pocas fuentes alimentarias ricas en esta vitamina, con lo anterior la presencia de estos factores son considerados de riesgo para hipovitaminosis. [2, 19, 22]

### Relevancia de la vitamina D

Hoy en día es reconocido cada vez más, que la vitamina D, además de su participación en la salud ósea, también desarrolla funciones importantes en el sistema inmune, debido a que se le ha reconocido un rol en el crecimiento y diferenciación de múltiples tipos de células (macrófagos, células dendríticas, células B y T) [16, 23]

#### a) Modelos animales

En modelos animales, específicamente en ratones, existe evidencia de la asociación de la vitamina D y la presencia de enfermedades como diabetes tipo 1, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico, en dichos modelos, la vitamina D ha sido propuesta como intervención terapéutica, mostrando una mejoría significativa de los síntomas de la enfermedad y en algunos casos incluso la prevención. [23-25]

#### b) Vitamina de D y esclerosis múltiple

En humanos, específicamente en población adulta, se ha observado una relación entre concentraciones bajas de vitamina D y diferentes enfermedades, algunas autoinmunes, tal es el caso de la esclerosis múltiple, en la cual la etiología aun no es del todo conocida. Aunque parece ser que tiene cierta susceptibilidad genética, se ha sugerido la influencia de factores ambientales para su aparición, dentro de éstos se encuentran la latitud, que ha sido correlacionada fuertemente con el aumento de ésta en ambos hemisferios tanto norte como sur. En un estudio realizado por Kragt y cols. en Holanda (latitud de 52°N), en el cual se estudiaron las concentraciones séricas de vitamina D de 103 sujetos con diagnóstico de esclerosis múltiple y 110 controles sanos, se encontró que un incremento 4ng/ml en las concentraciones séricas de vitamina D, sugiere un efecto protector para la aparición de esclerosis múltiple, con un (OR 0.81, IC 95%:0.69-0.95). [26, 27]



#### c) Vitamina D y enfermedad cardiovascular

En un estudio de cohorte en el que se incluyeron 1700 participantes de la corte de Framingham, se estudiaron las concentraciones séricas de 25(OH)D y la incidencia de eventos cardiovasculares, durante un periodo de 5 años los participantes que presentaron concentraciones <15ng/ml, tuvieron mayores probabilidades de eventos cardiovasculares(HR 1.62, IC95%, 1.11-2.36), tal parece que los receptores de la vitamina D están presentes en el músculo liso vascular y cardiomiocitos, y tales receptores tienen un impacto en la enfermedad cardiovascular. [27]

#### d) Vitamina D y cáncer

La vitamina D también se ha relacionado con la prevención del cáncer, el mecanismo probable de acción es que esta vitamina, tiene un rol en la regulación del crecimiento y diferenciación de las células. Estudios en animales in vitro, han mostrado que la vitamina D juega una variedad de roles biológicos en la reducción de la incidencia de cáncer, promoviendo la supervivencia, incluyendo la supresión de la progresión del tumor por la reducción en la proliferación de las células y la estimulación de apoptosis en la diferenciación celular. En la NHANES III, se siguió a 16 818 participantes mayores de 17 años, a los cuales se les tomó una muestra de 25(OH)D, encontrando una relación inversa entre las concentraciones de vitamina D y la mortalidad de cáncer colo-rectal, aquellas concentraciones séricas por arriba de los 32ng/ml fueron asociadas con una reducción del 72%(RR= 0.28, IC 95%, 0.11-0.68).[27, 28]. Un estudio de cohorte de 1095 hombres, mostró que por cada 10ng/ml de incremento sérico de 25(OH)D, se observó una asociación inversa estadísticamente significativa para cáncer colo-rectal(RR=0.63, IC 95%, 0.48-0.83), cáncer pancreático(RR=0.49, IC 95%, 0.28-0.86).[27, 29]

#### e) Vitamina D y Diabetes Mellitus (DM) tipo 1

Se ha sugerido que la vitamina D también juega un rol en el metabolismo de la homeostasis de la glucosa y en el desarrollo de DM tipo 1. Existe evidencia que la ingesta de vitamina D es un factor importante en la reducción del riesgo para la presencia de esta enfermedad, en un estudio multicéntrico realizado en 7 centros de Europa con 820 casos de registros de DM tipo 1 y 2335 controles, se evaluó la suplementación de vitamina D durante el primer año de vida y el riesgo de presentar DM tipo 1, se encontró como factor protector la suplementación de esta vitamina(OR= 0.69, IC 95% 0.52-0.93). [27, 30, 31]

La vitamina D también se ha asociado con diferentes factores que contribuyen al desarrollo de DM tipo 2, los mecanismos fisiológicos propuestos, incluyen el efecto de la vitamina D sobre la secreción y acción de la insulina, así como en la regulación de las citocinas. En el estudio de realizado por Cigolini y cols, con 918 sujetos(459 casos y 459 controles) con diagnóstico de DM tipo 2, los sujetos enfermos presentaron concentraciones séricas más bajas de 25(OH)D comparados con los controles(20ng/ml vs 24ng/ml).[32]

Por lo tanto, tal parece que la hipótesis planteada hasta ahora, sugiere a la vitamina D como un factor ambiental modificable en la aparición de estas enfermedades, esto probablemente debido a las propiedades anti-inflamatorias e inmunomoduladoras y sus posibles efectos sobre los niveles de citocinas..<sup>[23, 24, 27, 33]</sup>

### Lupus y vitamina D

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune, que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos frente a los antígenos propios, así como por una lesión inflamatoria resultante de los órganos afectados, como riñón, corazón, células sanguíneas y el sistema nervioso central, además de ser crónica y de etiología desconocida.<sup>[34-36]</sup> En Estados Unidos se describe una incidencia de 7.22 casos por 100 000 personas-año y prevalencia de 81.07 a 102.94 por cada 100 000 personas. <sup>[37]</sup> Otros autores en Estados Unidos describen una prevalencia de LES en niños de 3-18 años de 9.73 por 100 000 niños, de los cuales el 84% son niñas.<sup>[38]</sup>

En España se ha reportado la tasa de incidencia anual de 5.9 por 100 000 personas/año y la prevalencia en mujeres fue de 29.2 por 100 000 habitantes mayores de 15 años.<sup>[39]</sup>

En México, la prevalencia de LES se informa es de 8.78 por 100 000 mujeres(15-65 años de edad).<sup>[40]</sup> La incidencia se ha estimado en 1.8 a 7.6 casos por 100 000 personas/año. <sup>[41]</sup>

La edad media de aparición de los síntomas de la enfermedad es de 10-12 años y el 85% de los casos inicia después de los 8 años de edad. En promedio la edad al diagnóstico es entre los 12 y 14 años, por esta razón el LES en la etapa pediátrica representa solo el 15-20%.<sup>[42]</sup> En la clínica de reumatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, este diagnóstico representa el 37% de las enfermedades reumáticas, con una media de edad de 12 años y una relación mujer : hombre de 9:1.

La literatura reporta que el LES en niños y adolescentes suele ser más grave que en los adultos, esto debido a una mayor frecuencia de daños irreversibles, tanto a nivel renal, músculo-esquelético y neurológico, además de los efectos indeseables por los altos requerimientos de esteroides y medicamentos inmunosupresores.<sup>[43-45]</sup>

Múltiples son los factores de riesgo implicados en los pacientes con LES para la presencia de hipovitaminosis D; la actividad de la enfermedad (evaluado mediante el índice de actividad lúpica(SLEDAI)) es un factor importante, ya que se ha observado una relación inversamente proporcional, a mayor actividad de la enfermedad menores concentraciones de vitamina D,<sup>[46]</sup> el uso de esteroides es otro factor contribuyente, ya que el uso crónico de estos medicamentos altera el metabolismo de la vitamina D y finalmente la recomendación médica de manera estricta que reciben estos pacientes de no exposición al sol, ya que la fotosensibilidad

incrementa el riesgo de exacerbación de la patología. Con la finalidad de evitar esta fotosensibilidad, se les recomienda el uso de protector solar; con lo cual se ve aun más limitada la síntesis cutánea de vitamina D convirtiéndolos en una población en riesgo de desarrollar deficiencia. [43-45]

Los estudios realizados hasta ahora de las concentraciones de vitamina D en adultos con diagnóstico de LES, reportan concentraciones de insuficiencia y deficiencia, encontrando como predictores de concentraciones bajas de esta vitamina justamente los factores mencionados con anterioridad, seto se ha visto inclusive en pacientes suplementados con calcio y vitamina D. En aquellos adultos con LES y concentraciones menores a 10ng/ml, se ha mostrado una baja densidad mineral ósea en columna lumbar. En la población infantil con LES los estudios aun son escasos pero los reportes son consistentes en relación a la presencia de hipovitaminosis D.[43, 44, 47, 48] En la tabla Tabla 1 se muestra la revisión de estos artículos

Tabla 1. Revisión de LES y vitamina D

AUTOR	Muestra /Edad (N) años	Tx en LES Glucocorticoide Vitamina D	Medición	RESULTADOS
O'Regan S[49]	12 LES(12-19años) 56 Controles sanos(8-18 años)	√ 100%	1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	Controles: Niveles 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> = 40.8 ± 2.6 pg/ml LES: 7 (58.3%) Niveles 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , por debajo de (≤ 32pg/ml)
Wright TB[44]	245 : 38 LES 207 controles 5-21 años	√ 95% √ 24%	25(OH)D PTH	LES: 65.8% < 30ng/ml, Media PTH= 25.5 pg/ml >Actividad < concentraciones 25(OH)D(<20ng/ml) Controles: 37.7% < 30ng/ml, Media PTH = 29 pg/ml
Robinson A [50]	58 (37 LES y 21 JDM) 5-21 años	√ 100% √ 40.5 %	25(OH)D	LES: 83.8% < 30 ng/ml Dermatomiositis juvenil (JDM): 67% < 30ng/ml
Huisman AM[48]	50 25 LES 39.4 años(DE 10 ) 25 FM 44.5 años (DE 6.2 )	√ 36% √ 28%	25(OH)D	LES: 56% < 20ng/ml Fibromialgia (FM): 48% <20ng/ml
Müller K [51]	134 21 LES 29 AR 12 Ost 72 controles 24-65 años	√ 95% pred	25(OH)D	LES: Mediana = 13 ng/ml Artritis reumatoide (AR): Mediana= 24ng/ml Osteoartritis (Ost): Mediana = 32 ng/ml Controles: Mediana = 27 ng/ml
Kamen DL[24]	363 123 LES	----	25(OH)D	LES: Media = 21.6 ng/ml ( DE 12.9) Controles: Media = 27.4 ng/ml (DE 15.7)

	240 controles >18 años			
Ruiz-IG[21]	92 LES 41 años(DE18)	√ 52% prednisol √ 49% vit D	25(OH)D	Media 25(OH) D = 22 ng/ml (DE 12) 75% niveles < 30 ng/ml 15% niveles < 10 ng/ml
Thudi A[45]	37 45 ± 2.2 años	√ 28 % vit D	25(OH) D	21.6% niveles < 30ng/ml con enfermedad activa 78.4% niveles > 30 ng/ml
Borba VZC[43]	36 LES: Gpo1(n=12):actividad alta enfermedad 29.6 años(DE 8.8) Grupo2(n=24): actividad media 30 años(DE 7) 26 Controles 32.8años(DE 6.3)	Prednisona √ Gpo 1: 58.3 % √ Gpo 2: 62.5 %	25(OH) D	Medias de 25(OH)D ng/ml Gpo1 :17.4± 12.5 DMO L2-L4 0.985± 0.11 Gpo2: 44.6 ± 14.5 DMO L2-L4 0.989 ± 0.10 Controles: 37.8± 13.7 L2-L4 1.027± 0.10

### Artritis idiopática juvenil y vitamina D

Dentro de las enfermedades reumáticas, la artritis idiopática juvenil(AIJ) se le considera la primera causa de artritis en la edad pediátrica, siendo la más común de las enfermedades autoinmunes en este grupo.<sup>[52]</sup> Esta enfermedad es de etiología desconocida, y está caracterizada por inflamación sinovial con infiltración y expansión linfocitaria. De acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología, esta enfermedad no se considera una enfermedad única, sino un conjunto de afecciones con tres formas de presentación: 1) Oligoarticular(inflamación ≤ 4 articulaciones), 2) Poliarticular( ≥ 5 articulaciones inflamadas) y 3) la artritis de inicio sistémico(con artritis de una o más articulaciones, además de la presencia de fiebre intermitente y otras manifestaciones sistémicas).<sup>[53]</sup>En Estados Unidos se estima una incidencia entre 10-20 casos por cada 100,000 niños. <sup>[52]</sup>

Debido a que se ha reportado en la literatura que los sujetos con AIJ presentan baja DMO, se han realizado estudios de suplementación con vitamina D y calcio en esta población, midiendo principalmente marcadores de recambio óseo<sup>[54]</sup>. Sin embargo, son limitados los estudios que reportan las concentraciones de 25(OH)D, en el estudio de Hillman y cols, se midieron las concentraciones de 25(OH)D de 18 niños(3-15 años de edad) con AIJ, a los cuales se les suplementó con: Placebo, Calcio, vitamina D y vitamina D + Calcio, todos los sujetos recibieron los 4 tratamientos, cada uno por 6 meses, se observa un cambio en la 25(OH) D 35.5± 16.5 ng/ml a 41.5± 23.2

ng/ml( $p < 0.01$ ) después del tratamiento.<sup>[55]</sup> Pelajo y cols , midieron las concentraciones de 25(OH)D en 154 sujetos con diagnóstico de AIJ(media edad 10.6 años), se detectó deficiencia( $\leq 19$ ng/ml) en el 13% e insuficiencia (20-29ng/ml) en un 42% y se observó una correlación ( $r = -0.029$ ,  $p = 0.14$ ) entre las concentraciones de 25(OH)D y la actividad de la enfermedad.<sup>[56]</sup> Tzoufi y cols, en 35 sujetos con Artritis crónica juvenil (8.8 años media de edad) que recibían AINES, midieron las concentraciones de 25(OH)D y los compararon con 2 grupos( 1er grupo de 15 niños sin artritis crónica o enfermedad del hueso y el 2do grupo incluyó 4 niños tratados con corticoesteroides por alguna razón), los sujetos enfermos presentaron  $15.6 \pm 4.9$  ng/ml vs el 1er grupo  $27.3 \pm 6.2$  ng/ml y el 2do grupo  $20.6$  ng/ml,  $p < 0.001$ <sup>[57]</sup>

La AIJ está asociada también con un descenso en la densidad mineral ósea(DMO), al comparar a 41 sujetos pediátricos enfermos con 62 controles sanos, se ha encontrado una menor DMO en AIJ  $p 0.03$ <sup>[58]</sup>, incluso en aquellos sujetos que no recibieron tratamiento con corticoesteroides. Por lo tanto la AJ es una enfermedad en la que se estima también existen múltiples factores de riesgo que se han asociado a un descenso tanto en la vitamina D como en la DMO, tal es el caso de la actividad de la enfermedad, medicación con glucocorticoides, actividad de la enfermedad, probablemente pobre ingesta de vitamina D, así como por una baja exposición al sol debida a la limitación de la enfermedad, aunado a una también pobre ingesta de calcio..<sup>[54]</sup>

### **Planteamiento del problema**

De acuerdo a la revisión de la literatura, la deficiencia e insuficiencia de vitamina D es un problema frecuente en adultos como en niños. Específicamente en la población pediátrica se reportan concentraciones bajas en países como Estados Unidos, China y algunos países de Europa; en México 1 de cada 2 niños en edad preescolar y 1 de cada 3 niños en edad escolar presentan concentraciones por debajo de los rangos de normalidad.

Es bien conocido desde hace tiempo que la deficiencia de vitamina D tiene un impacto directo en la salud del hueso y más recientemente las concentraciones bajas de vitamina D se han relacionado con la etiopatogenia de algunas enfermedades autoinmunes como LES y AIJ, en las cuales se ha observado un mayor riesgo de presentar niveles bajos por la actividad de la enfermedad, así como al tratamiento médico y la recomendación estricta de limitar la exposición al sol. Estos hallazgos se encuentran reportados en la población adulta con estas enfermedades autoinmunes. Los reportes en población pediátrica son escasos y no permiten aun ser concluyentes en este aspecto.

## **Justificación**

En la literatura los estudios que describen el estado de la vitamina D en población pediátrica con LES y AIJ son sumamente limitados. El objetivo de este estudio es la medición de las concentraciones de 25(OH)D en ambas poblaciones; ya que hipotéticamente la deficiencia o insuficiencia de esta vitamina puede estar involucrada en la etiopatogenia de enfermedades autoinmunes como es el caso de las enfermedades reumáticas, después de documentarlo, esto puede corregirse de forma fácil, sencilla y de bajo costo con la suplementación adecuada de vitamina D. En un futuro se pueden desarrollar estrategias sólidas con la suficiente evidencia científica, tanto de prevención de algunas de las complicaciones que pueden presentarse por deficiencia, así como de tratamiento coadyuvante de estas enfermedades y probablemente impactar sobre la actividad o respuesta inmunitaria de estos pacientes. Aunque por el carácter transversal de este estudio esto aún no puede demostrarse, será una base para estudios futuros en la misma línea. Este proyecto está enfocado a conocer las concentraciones de 25(OH)D en niños enfermos con diagnóstico de LES y AIJ y compararlos con controles sanos de la misma edad y sexo.

## **Metodología**

### **Diseño del estudio**

Transversal analítico

### **Población**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de LES de 0 a 17 años 11 meses y AIJ de 0 a 16 años 0 meses de edad de la Clínica de Reumatología del Hospital Infantil de México Federico-Gómez y del Instituto Nacional de Rehabilitación y niños clínicamente sanos que fueron pareados por edad y sexo con los casos

### **Reclutamiento de participantes**

Para los casos se realizó una invitación para participar en el proyecto a los pacientes pediátricos con LES y AIJ <sup>(53, 59)]</sup> de la Clínica de Reumatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez(HIM) y la consulta externa del Instituto Nacional de Rehabilitación. Y se realizó una invitación abierta los hijos de trabajadores del HIM y niños de escuelas primarias y secundarias.

Previo explicación de los objetivos y firma del consentimiento y asentimiento informado, se aplicó un cuestionario que fue diseñado para este estudio y posteriormente se obtuvo la muestra sanguínea para la determinación de los exámenes de laboratorio (Calcio, fósforo, PTH, Fosfatasa Alcalina y 25(OH)D) con personal capacitado para la obtención y manejo del suero.

### **Cuestionario**

El cuestionario que se utilizó en este estudio fue diseñado para nuestra población. Este instrumento incluyó variables demográficas, socioeconómicas, historial de la enfermedad, uso de medicamentos (esteroides), exposición al sol, color de piel; para los sujetos con AIJ se aplicó además un cuestionario de capacidad y clase funcional. La aplicación del cuestionario fue realizada por un entrevistador el cual se encontraba capacitado para la aplicación del mismo. La copia de este cuestionario puede verse en el Anexo 2

### **Estudios de gabinete**

Las muestras sanguíneas para la determinación de Calcio, Fósforo, Fosfatasa Alcalina se llevaron a cabo en el Laboratorio Central del Hospital Infantil de México Federico Gómez y la PTH se determinó en el Laboratorio de Metabolismo Mineral Óseo del mismo hospital. La determinación de la 25(OH)D se realizó en el Laboratorio de Enfermedades Óseas Metabólicas de la Universidad de TUFTS en Boston, USA a cargo de la Dra. Cheryl Garganta. Todos los resultados fueron capturados en una base de datos con el paquete estadístico SPSS versión 17.0 para ser analizados estadísticamente.

### **Pregunta**

¿Cuál es la diferencia en las concentraciones séricas de 25(OH) vitamina D en niños con LES y AIJ comparadas con un grupo de niños clínicamente sanos de la misma edad y sexo?

### **Objetivo General**

Determinar las concentraciones séricas de 25(OH) vitamina D en niños con LES y AIJ del Hospital Infantil de México Federico Gómez y del Instituto nacional de Rehabilitación

### **Objetivos específicos**

- 1) Determinar las diferencias en las concentraciones de 25(OH)D entre los grupos enfermos y el grupo de controles sanos
- 2) Describir los factores asociados a las bajas concentraciones de vitamina D en los grupos de estudio
- 3) Correlacionar las concentraciones de vitamina D con las concentraciones de PTH, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina

### **Hipótesis de trabajo**

Los pacientes pediátricos con diagnóstico de LES presentan concentraciones séricas de 25(OH)D menores, comparados con los pacientes de AIJ y con los niños clínicamente sanos de la misma edad y sexo

### **Criterios de Inclusión**

- a) Niños con diagnóstico de LES 0 a 17 años 11 meses y AIJ (poliarticular, oligoarticular y sistémico) de 0 a 16 años 0 meses de acuerdo a los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología<sup>[53, 59]</sup> de la Clínica Reumatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez y del Instituto Nacional de Rehabilitación
- b) Niños clínicamente sanos pareados por edad y sexo con los casos
- c) Sexo indistinto
- d) Firma de carta de consentimiento informado por los padres
- e) Asentimiento informado para niños  $\geq$  de 8 años

### **Criterios de exclusión**

- a) Niños con diagnóstico de lupus incompleto
- b) Ingesta de suplementos orales de vitamina D
- c) Para los controles: antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes (LES, AIJ, etc)

### **Tamaño de muestra**

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra a partir de la revisión sistemática de la literatura, se utilizó la comparación de dos proporciones de las concentraciones séricas de 25(OH)vitaminaD en un grupo pediátrico con y sin diagnóstico de LES, la diferencia descrita fue de 30%.<sup>[44]</sup>

1. Se utilizó un poder del 80%, con un nivel de confianza del 0.05 a dos colas
2. El tamaño de muestra calculado para cada grupo:
  - \* Sujetos con LES n = 37 sujetos
  - \* Sujetos con AIJ n=37
  - \* Sujetos sanos 74 pareados por edad y sexo con el grupo enfermo

No se consideraron pérdidas debido al diseño del estudio

### **Análisis estadístico**

1. Se realizó estadística descriptiva para las variables de interés.
2. Se realizó análisis Bivariado por media de ANOVA para observar diferencias entre los 3 grupos y  $X^2$ , dependiendo de la categoría de la variable
3. Para ajustar la asociación de 25(OH)D con las variables de interés (diagnóstico, sexo, edad exposición al sol, etc) se realizó un análisis de regresión logística múltiple y de Covarianza.
4. Para los análisis se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .



## **ASPECTOS ÉTICOS**

### **Riesgo de la investigación**

Se considera que este estudio es de riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, artículo 17 parte II. Se solicitó carta de consentimiento informado a los padres o tutores y asentimiento informado a los niños  $\geq 8$  años.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez el 12 de julio de 2012 con el número HIM/2010/059

### **Posibles beneficios**

El participante no recibió ningún beneficio directo ni un pago por su participación.

Los resultados de este estudio permitirán conocer el valor en sangre de la vitamina D en niños con lupus, artritis y en niños sanos, que brindará información importante y de gran utilidad para que en un futuro la suplementación de vitamina D sea parte del tratamiento de estas enfermedades, y evitar complicaciones posteriores en hueso en los niños con lupus, artritis y en los niños sanos.

### **Confidencialidad**

Toda la información obtenida durante el estudio se ha mantenido de forma confidencial. Únicamente el personal autorizado del Hospital Infantil de México Federico-Gómez y del Instituto Nacional de Rehabilitación tuvo acceso a dicha información para su captura y procesamiento. Los datos obtenidos se utilizaron sin nombre (asignando un folio), en caso de publicación de este estudio no se dará información que pueda revelar la identidad de los sujetos.

### **Consentimiento informado**

1. Se pidió a los padres y/o tutores el consentimiento informado y asentimiento informado a los sujetos  $\geq$  de 8 años, con la finalidad de autorización de la participación en el estudio.
2. Se explicó que la atención de su hijo(a) en el Hospital no fue diferente en caso de rechazar la invitación a participar en el estudio.
3. Tanto el consentimiento como el asentimiento informado se extendió por duplicado, quedando un ejemplar en poder de los padres y/o tutores y otro en poder del investigador.

4. El contenido del consentimiento informado se apegó al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud capítulo I artículo 13 al 27.
5. En la carta de consentimiento informado se especificó el propósito de la investigación, los procedimientos a seguir, riesgos, beneficios y confidencialidad.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 153 voluntarios ( LES = 37, AIJ = 37 y 79 controles sanos), en quienes se determinó la concentración 25(OH)D, PTH, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. La media de edad (DE  $\pm$ ) fue de 13.4 años ( $\pm$  2.76), predominando el sexo femenino 68.6% (105). Las características basales de la población se resumen en la tabla 1. Mas del 50% del los sujetos se encontraron con un estado nutricional adecuado. El color de piel “media” se presentó con mayor frecuencia 79.5 % (122). La mayoría de los sujetos reportó usar bloqueador solar (66%), así como una exposición solar mayor de 420 minutos a la semana (64.1%).

**Tabla 1.** Características basales de la población de estudio

Variable	Frecuencia n(%)
Edad años (X $\pm$ DE)	13.46 $\pm$ 2.76
<b>SEXO</b>	
Masculino	48(31.4)
Femenino	105(68.6)
<b>DIAGNÓSTICO</b>	
Sanos	79(51.6)
LES	37(24.2)
AIJ	37(24.2)
<b>DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL</b>	
Eutrófico	96(62.7)
Sobrepeso	28(18.3)
Obesidad	18(11.8)
Bajo peso	11(7.2)
<b>COLOR DE PIEL</b>	
Clara	21(13.7)
Media	122(79.7)
Oscura	10(6.5)
<b>BLOQUEADOR SOLAR</b>	
NO(%)	52(34)
SI(%)	101(66)

**EXPOSICIÓN AL SOL**

> 420 min/semana	98(64.1)
≤ 420 min/semana	55(35.9)

En la tabla 2 se compararon los 3 grupos de estudio, se encontraron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en las siguientes variables: edad, sexo, color de piel y uso de bloqueador solar. El mayor porcentaje de niños con obesidad 13.5% (5) se presentó en el grupo con LES, el tiempo de exposición al sol fue menor en este grupo 78.4%(29) ambos sin diferencias. El grupo de sujetos enfermos presentó el mismo porcentaje 27%(10) de sujetos con actividad de la enfermedad. Al comparar la cronicidad de la enfermedad (LES vs AIJ), los niños con AIJ presentaron mayor cronicidad ( $> 4$  años) correspondiente al 37.8%(14)  $p=0.015$ , el uso de glucocorticoides se reportó en un 62.2%(23) en LES vs AIJ 10.8% (4) con una  $p = 0.000$ .

**Tabla 2.** Análisis bivariado de las características de los sujetos por grupo de estudio

Variable	SANOS	LES	AIJ	p
n (153)	79	37	37	
Edad años X <sub>±</sub> DE	13.56 ± 2.76	14.16 ± 2.23	12.54 ± 3.07	0.035◇
<b>Sexo n(%)</b>				0.003*
Masculino	33(41.8)	5(13.5)	10(27)	
Femenino	46(58.2)	32(82.5)	27(73)	
<b>Color de piel n(%)</b>				
Clara	19(24.1)	2(5.4)	--	0.002*
Media	50(63.3)	35(94.6)	37(100)	0.000**
Oscura	10(12.7)	----	---	
<b>Diagnóstico nutricional n(%)</b>				
Eutrófico	50(63.3)	26(70.3)	20(54.1)	0.26
Sobrepeso	16(20.3)	3(8.1)	9(24.3)	
Obesidad	10(12.7)	5(13.5)	3(8.1)	
Bajo peso	3(3.8)	3(8.1)	5(13.5)	
<b>Tiempo de exposición al sol n(%)</b>				
>420 min/semana	34(43)	8(21.6)	13(35.1)	0.081
≤ 420 min/semana	45(57)	29(78.4)	24(64.9)	
<b>Uso de bloqueador solar n(%)</b>				
NO	25(31.6)	4(10.8)	23(44.2)	0.016*
SI	54(68.4)	33(89.2)	14(37.8)	0.002**
				0.021***
<b>Actividad de la enfermedad</b>				

<b>n(%)</b>				
NO	---	27(73)	27(73)	1
SI	---	10(27)	10(27)	
<b>Tiempo de evolución n(%)</b>				
>4años	--	6(16.2)	14(37.8)	0.015***
2.1 - 4 años	--	12(32.4)	13(35.1)	
0-2 años	--	19(51.4)	10(27)	
No enfermos	--			
<b>Uso de glucocorticoides n(%)</b>				
NO	---	14(37.8)	33(89.2)	0.000***
SI	---	23(62.2)	4(10.8)	

◇ ANOVA Post hoc LES vs AIJ

\*X<sup>2</sup> SANOS vs LES

\*\*X<sup>2</sup> SANOS vs AIJ

\*\*\*X<sup>2</sup> LES vs AIJ

En la tabla 3, se observan las medias de concentración de 25(OH)D, 23.68, 18.95 y 21.97 ng/ml para sanos, LES y AIJ respectivamente con diferencias significativas entre Sanos vs LES. Los puntos de corte que se utilizaron para los niveles de vitamina D son los establecidos por Holick normalidad ( $\geq 30$ ng/ml), insuficiencia 20-29 ng/ml y deficiencia  $< 20$  ng/ml, con estos puntos las medias de los grupos de Sanos y AIJ cursan con insuficiencia y el grupo de LES deficientes. Se encontró un porcentaje mayor de deficiencia (56.8%) como era esperado en el grupo de LES. Las concentraciones medias de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina dentro de rangos de normalidad y también las medianas de PTH en los 3 grupos de estudio.

**Tabla 3.** Análisis bivariado de las características bioquímicas de los sujetos por grupo de estudio

Variable	SANOS	LES	AIJ	p
n (153)	79	37	37	
<b>25(OH) D ng/ml</b> X $\pm$ DE	23.68 $\pm$ 5.86	18.95 $\pm$ 7.92	21.97 $\pm$ 5.75	0.001◇
<b>25(OH) D n(%)</b>				
Normal	12(15.2)	3(8.1)	5(13.5)	0.017 *
Insuficiencia	42(53.2)	13(35.1)	18(48.6)	
Deficiencia	25(31.6)	21(56.8)	14(37.8)	
<b>Calcio mg/dl</b> X $\pm$ DE	8.96 $\pm$ 0.33	8.75 $\pm$ 0.37	8.99 $\pm$ 0.27	0.002 ◇, ◇◇
Fósforo mg/dl	4.39 $\pm$ 0.70	4.62 $\pm$ 0.62	4.76 $\pm$ 0.54	0.014 ◇◇◇

X ± DE				
<b>Fosfatasa Alcalina mg/dl</b> X ± DE	186.54 ± 98.55	157.67 ± 94.05	204.62 ± 86.04	0.100
<b>PTH pg/ml</b> Mediana(Mín-Máx)	20.93 (5.55-130.51)	24.65 (9.51-87.39)	22.13 (7.6-50.30)	0.052 \$

◇ ANOVA Post hoc SANOS vs LES

◇◇ ANOVA Post hoc SANOS vs AIJ

\*X<sup>2</sup> SANOS vs LES

\$ Kruskal Wallis

La encuesta de NHANES (2001-2004) en población menor de 21 años, estableció utilizar puntos de corte mas amplios (15-29 ng/ml insuficiencia y deficiencia < 15ng/ml), observamos que la media de los niveles de los 3 grupos se encuentra en insuficiencia utilizando estos puntos de corte.

En los sujetos enfermos se evaluaron también las concentraciones medias de 25(OH) D respecto a la actividad de la enfermedad (10 sujetos activos en ambos grupos correspondiente al 27%) , la media (DE) de los sujetos con actividad fue menor (20.12 ± 8.79 ng/ml) vs sin actividad (20.59 ± 6.36 ng/ml) sin diferencias significativas p= 0.8. Tampoco se encontró significancia al analizar las medias (DE) de los sujetos enfermos con glucocorticoides ( 23 sujetos en el grupo de LES y 4 grupo AIJ), las medias de los sujetos con glucocorticoides (19.23 ± 7.99 ng/ml) vs sujetos sin glucocorticoides (21.17 ± 6.41 ng/ml) p = 0.25.

A los sujetos con AIJ que se les realizó el CHAQ (Cuestionario de capacidad funcional centrado en función física), 54% que se encontraron en las categorías Leve-Moderado y Moderado y las medianas de vitamina D en rangos de insuficiencia (21.6 y 24.2 ng/ml) respectivamente y en cuanto a la Clase funcional Steinbroker el 97.3 % de la población se encontró entre las clases I y II correspondientes al paciente capaz de realizar actividades de la vida diaria(cuidado personal profesional y entretenimiento, con medianas en rangos de insuficiencia (21. 3 y 20.8 ng/ml), únicamente 1 paciente (2.7%) en la clase IV con un valor normal para vitamina D (33 ng/ml).

En la Figura 1. Se muestran las diferencias en las concentraciones medias de 25(OH) D divididas por sexo: niñas y niños (20.89 ng/ml y 24.84 ng/ml, p < 0.05) ambas en rangos de insuficiencia y por la variable bloqueador solar “uso “ y “ no uso”, siendo menores en el primer grupo (21.39 ng/ml vs 23.55 ng/ml), en ambas variables de sexo y bloqueador solar se encontraron diferencias significativas p<0.05. A diferencia de la variable “color de piel” en la que no observamos significancia. Se realizó un Análisis de Covarianza (ANCOVA) en el cual después de ajustar los valores de 25(OH) D por las variables: diagnóstico, color de piel, sexo, edad y uso de bloqueador solar, se encontró que los valores medios del grupo de LES aun permanecieron deficientes 19.95

ng/ml, con diferencia entre LES vs Sanos  $p < 0.05$ , entre los grupos de sujetos sanos y con AIJ los valores permanecieron prácticamente sin cambios.

Al realizar la regresión logística por factores de riesgo (diagnóstico, edad, sexo, color de piel y uso de bloqueador solar) para hipovitaminosis D, los sujetos con LES presentaron un mayor riesgo para la presencia de concentraciones menores con un OR de 2.413 (IC 95%, 0.974 – 5.982)  $p = 0.057$ , así como el sexo femenino, que también presentó mayor riesgo OR 2.618 (IC 95%, 1.098 – 6.240)  $p = 0.030$ . No se presentaron diferencias significativas entre vitamina D y el color de piel y uso de bloqueador solar. Tabla 4.

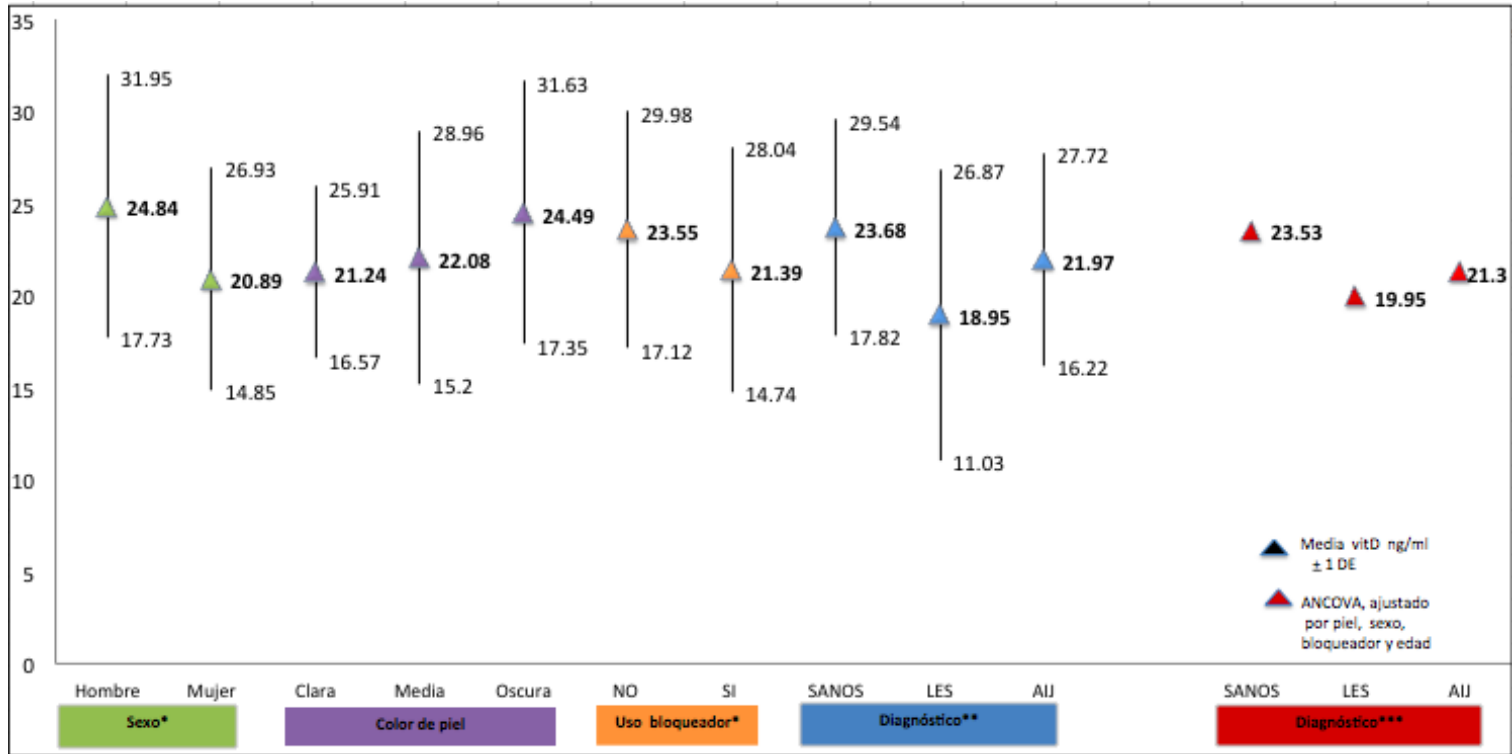
Al realizar la correlación de las concentraciones de 25(OH)D con Log de PTH, observamos una correlación negativa, estadísticamente significativa (-0.210,  $p 0.009$ ), a diferencia de Calcio, Fosfatasa Alcalina y Fósforo, las cuales muestran correlaciones positivas con significancia  $p < 0.05$  calcio y fosfatasa alcalina, no así con fósforo  $p = 0.441$  (Figura 2).

Tabla 4. Concentraciones séricas de 25(OH) D por factores de riesgo con regresión logística ajustados por diagnóstico, sexo, edad, color de piel y uso de bloqueador solar

Variable	Vit D Baja	ORc	IC95%	p	ORa	IC 95%	p
<b>n = 153</b>	n/N(%)						
<b>Edad años(X±DE)</b>	13.55±2.43	1.019	(0.905-1.146)	0.757	0.991	(0.868-1.131)	0.888
<b>Sexo</b>							
<b>HOMBRE</b>	11/48(22.9)	1					
<b>MUJER</b>	49/105(46.7)	2.943	(1.356-6.386)	0.006	2.618	(1.098-6.240)	0.030
<b>Diagnóstico</b>							
<b>SANO</b>	25/79(31.6)	1					
<b>LES</b>	21/37(56.8)	2.835	(1.268-6.340)	0.011	2.413	(0.974-5.982)	0.057
<b>AIJ</b>	14/37(37.8)	1.315	(0.581-2.974)	0.511	1.397	(0.545-3.579)	0.486
<b>Color de piel</b>							
<b>CLARA</b>	8/21(49)	1					
<b>MEDIA</b>	49/122(40.2)	1.091	(0.421-2.827)	0.858	0.795	(0.268-2.363)	0.680
<b>OSCURA</b>	3/10(30)	0.696	(0.139-3.498)	0.660	1.422	(0.246-8.214)	0.694
<b>Uso bloqueador</b>							
<b>NO</b>	16/52(30.8)	1					
<b>SI</b>	44/101(43.6)	1.737	(0.855-3.526)	0.127	1.295	(0.579-2.895)	0.529

Ajustado por diagnóstico, sexo, edad, color de piel, bloqueador

**Figura 1. Concentraciones de 25(OH) D en ng/ml con factores de riesgo para hipovitaminosis**



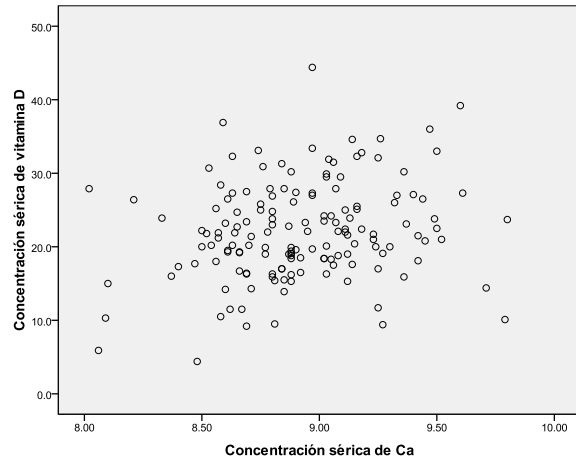
\*p < 0.05

\*\* LES vs SANOS ANOVA p < 0.05

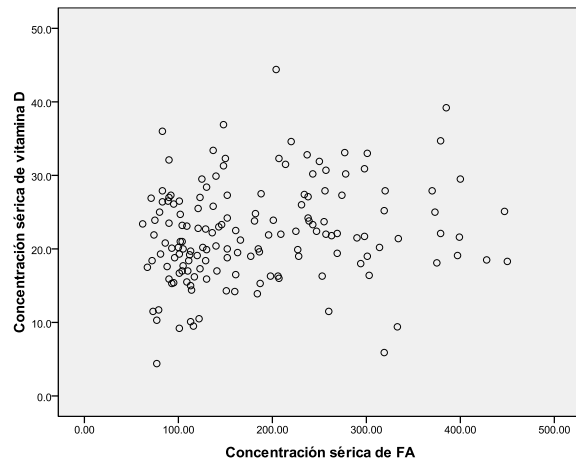
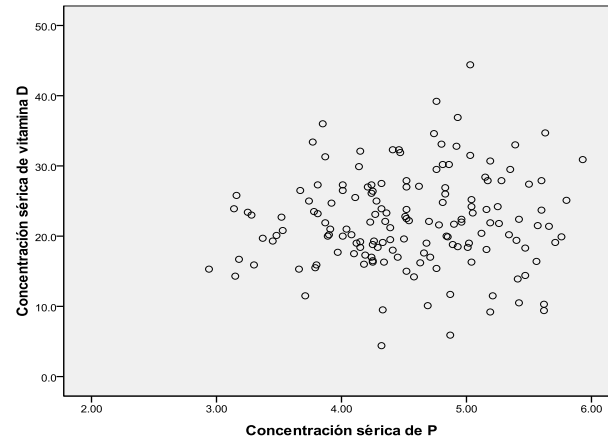
\*\*\* LES vs SANOS ANCOVA p < 0.05

**Figura 2. Correlación de las concentraciones de 25(OH)D con Ca, P, FA y PTH**

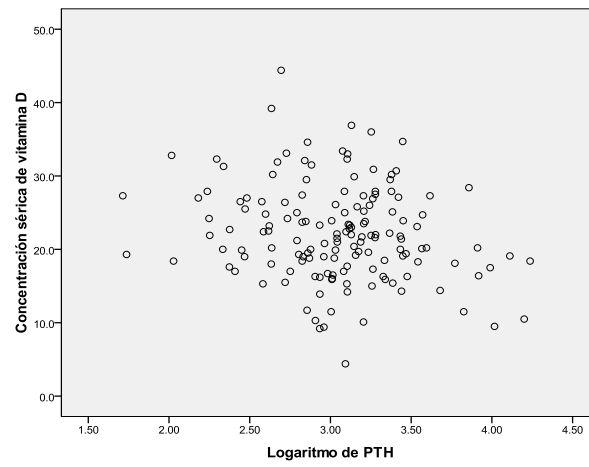
Correlación Pearson 0.213, p 0.008



Correlación Pearson 0.063, p 0.441



Correlación Pearson 0.194, p 0.016



Correlación Pearson -0.210, p 0.009



## Discusión

En décadas pasadas se reconocía el rol de la vitamina D en el mantenimiento de la salud del hueso, metabolismo del calcio. Se asumía que la ingesta de una dieta equilibrada o bien vivir cerca del Ecuador era suficiente para garantizar una cantidad adecuada de vitamina D. Sin embargo; se ha visto que toda persona que no recibe una adecuada cantidad de exposición al sol o que intencionalmente ingiere 100 UI/d de esta vitamina presenta un riesgo alto de deficiencia. [60]

Por lo tanto se han reportado altas tasas de deficiencia de vitamina D, siendo un problema común en la población pediátrica a nivel mundial, ya que se han encontrado concentraciones bajas en poblaciones pediátricas como Grecia, China, Francia y Estados Unidos,[7-9, 11], recientemente en nuestro país se evaluaron las concentraciones de esta vitamina en la población pediátrica (2 a 12 años), encontrando una prevalencia de deficiencia ( $< 20\text{ng/ml}$ ) del 16%. [15]

Hoy día la vitamina D desempeña funciones importantes en la reducción del riesgo de enfermedades autoinmunes.[60] En la población con enfermedades reumatológicas como AIJ, pero específicamente en el LES, se ha descrito la deficiencia de vitamina D como un problema común en adultos, especialmente en mujeres.[45, 48, 61]

Nuestro estudio reporta información acerca de la insuficiencia y deficiencia de 25(OH) D en niños con diagnóstico de LES, AIJ y controles sanos. De acuerdo con los puntos de corte utilizados mundialmente, encontramos valores de deficiencia ( $\leq 20\text{ ng/ml}$ ) en el grupo de LES y de insuficiencia ( $21\text{-}29\text{ ng/ml}$ ) en los grupos de AIJ y controles sanos, así como también reportamos valores menores en las mujeres al compararlas con los sujetos del sexo masculino  $p = 0.001$ . En un estudio previo realizado por Tracey B et al, en pacientes pediátricos con lupus ( $n = 38$ ) comparados con sujetos sanos ( $n = 207$ ), se reportaron concentraciones menores en los sujetos enfermos ( $18\text{ng/ml}$ ) al compararlos con los sujetos sanos ( $22.3\text{ ng/ml}$ ),  $p = 0.004$ . [44]

Los factores de riesgo para presentar concentraciones bajas de vitamina D en este tipo de enfermedades son múltiples dentro de los cuales podemos encontrar el color de piel, el uso de bloqueador solar, la exposición al sol, el uso de glucocorticoides y la actividad de la enfermedad. Se ha descrito que el color de piel juega un papel importante en las concentraciones de la vitamina D, específicamente, que un color de pigmentación mayor inhibe la síntesis y la biodisponibilidad cutánea de la vitamina D. [19, 24] En este estudio encontramos que los sujetos con un color de pigmentación mayor corresponden al 6.5%, y encontramos concentraciones menores de 25(OH)D en los sujetos que con piel clara y media correspondientes al 93.5 % de la población, a diferencia del estudio previo realizado por Tracey B et al, en el que su población de sujetos con un color de pigmentación mayor corresponde al 47%, en el cual si se observan valores menores de vitamina D. [44]

Los pacientes con lupus presentan fotosensibilidad, siendo este uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad, ya que promueve la producción de autoanticuerpos y la inflamación empeora, por tal motivo está indicado el uso de bloqueador solar, el cual reduce la síntesis de vitamina D cutánea hasta en un 99%.<sup>[19]</sup> En este estudio observamos el uso de bloqueador de un 89.2% en los sujetos con LES, así como también una menor exposición al sol ( $\leq 420$  min/semana) en un 78%, a diferencia de los sujetos con AIJ la exposición al sol se dio en un 65% y en los sujetos sanos en menor porcentaje presentando un 57%. Al evaluar las concentraciones de vitamina D encontramos que los sujetos que usan bloqueador solar presentan concentraciones más bajas comparados con aquellos que no lo usan con una  $p = 0.05$ . En el estudio realizado por Robinson A. Et al, en el cual evaluaron a 37 sujetos con diagnóstico de LES de 4 a 21 años de edad, reportaron un uso de bloqueador solar de un 57% que estuvo asociado con un incremento de 6ng/ml en las concentraciones de 25(OH) vitamina D, aunque cabe mencionar que los usuarios de bloqueador solar fueron los sujetos con ingesta de suplementos de vitamina D, a diferencia de nuestro estudio en el cual los sujetos no se estaban suplementados.<sup>[52]</sup> Aunado a esto se encuentra la falta de actividad física debido a la evolución de la enfermedad en los sujetos con AIJ, lo cual puede ser una limitante para la exposición al sol y de esta manera contribuir a la presencia de bajos valores de esta vitamina.<sup>[44]</sup>

Se ha descrito en la literatura que el uso de glucocorticoides puede tener un efecto adverso relacionado con el metabolismo y la biodisponibilidad de la vitamina D. En nuestra población el 62.2 % de los sujetos con lupus y el 10.8 % de los sujetos con AIJ se encontraban con glucocorticoides, sin embargo; nosotros no encontramos diferencias significativas con los glucocorticoides y las concentraciones de la vitamina D. En el estudio ya mencionado de Robinson, et al, el 66% de su población con LES tomaba algún tipo de glucocorticoide y no encontraron asociación del medicamento con las concentraciones de la vitamina.<sup>[53]</sup>

La actividad de la enfermedad parece ser que juega un papel importante en las concentraciones de la vitamina D. Nosotros observamos que los sujetos enfermos con actividad de la enfermedad presentaron concentraciones más bajas de vitamina D, pero sin mostrar diferencias significativas. En el estudio reportado con anterioridad de Tracey B, et al se observa que los pacientes con actividad de la enfermedad muestran concentraciones  $< 20$  ng/ml y en el estudio de Robinson, encontraron que los sujetos con LES presentaban concentraciones bajas de vitamina D asociadas significativamente con la actividad de la enfermedad.<sup>[44]</sup>

Así mismo, coincidimos con lo la literatura, encontrando una correlación negativa con significancia estadística entre las concentraciones de 25(OH)D con PTH, esto significa que a medida que disminuye la vitamina incrementa la actividad de la PTH con la finalidad de mantener el metabolismo del calcio.<sup>[62]</sup>

Dentro de las limitaciones de este proyecto, es que debido al diseño transversal del estudio la muestra sérica se realizó en una sola estación del año, otra limitación se da por la representatividad de los resultados, debido a que

la totalidad de los voluntarios son del Centro de la República Mexicana, lo anterior se genera un sesgo. Tampoco se contó con suficiente muestra para ajustar por variable importantes como Índice de masa corporal. Dentro de las fortalezas de este estudio es que se midió la exposición al sol, debido a que los artículos publicados hasta ahora muestran la ausencia de medición de esta variable como limitación

#### Conclusiones

1. Al igual que lo reportado en la literatura, la deficiencia de 25(OH) D es un problema común en sujetos con diagnóstico de LES.
2. Es necesario considerar la suplementación de vitamina D en este tipo de pacientes como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad debido a los diversos problemas de salud que esta deficiencia genera.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

### PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

#### **Determinación de concentraciones séricas de 25(OH) vitamina D en niños con lupus eritematoso sistémico y artritis idiopática juvenil**

Investigador principal: Dra. Patricia Clark

Le estamos invitando a su hijo(a) al igual que a otros 148 más a participar en este estudio de investigación médica que se lleva a cabo en el Hospital Infantil de México Federico-Gómez.

**El estudio tiene como propósito** conocer y comparar los valores en sangre de vitamina D en niños con lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil y niños sanos, ya que una vez que conozcamos estos valores, en un futuro se podrá usar esta vitamina como parte del tratamiento de estas enfermedades y así evitar complicaciones en hueso tanto en niños con lupus y artritis, como en niños sanos.

Su hijo(a) es candidato a participar en este estudio. Y su participación es completamente voluntaria y debe ser autorizada por los padres o tutores. Se le pide por favor lea la información que le proporcionamos. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de hacer las preguntas que desee sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

#### **I. PROCEDIMIENTOS**

Si usted acepta que su hijo(a) participe, ocurrirá lo siguiente:

Se le pedirá que asista a una visita con su hijo(a) en donde se le realizará:

- Evaluación clínica: En esta evaluación se tomará el peso y la estatura
- Cuestionario: Se realizarán algunas preguntas sobre datos generales de su hijo(a), así como también de características de sus actividades de la vida diaria
- Toma de muestra de sangre: Se le tomará una muestra de sangre venosa de uno de sus brazos por una sola ocasión, y se le solicitará venir en ayuno de 8 horas, aproximadamente de 6 ml (una cucharadita), para realizarle el estudio del valor de la vitamina D.

En estos procedimientos nos tardaremos aproximadamente 35 a 40 minutos

Los datos obtenidos tanto en el cuestionario como los del estudio que se le practicarán, serán utilizados únicamente con fines de investigación

## **II. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

Las molestias o los riesgos asociados con la evaluación clínica (medición de peso y estatura), son estudios de rutina que no son invasivos y que no le causarán dolor o riesgo alguno, así como el cuestionario

La muestra de sangre que se le tomará no representa ningún riesgo para su salud. En algunas ocasiones el procedimiento para tomar la muestra de sangre puede causar un poco de dolor y es posible que se le pueda formar un moretón.

## **III. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

No recibirá ningún beneficio directo al participar en este estudio. No recibirá un pago por su participación en este estudio, ni este estudio implica gasto alguno para usted. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable. Los resultados del presente estudio permitirán conocer el valor en sangre de la vitamina D en niños con lupus, artritis y en niños sanos, lo cual nos brindará información importante y de gran utilidad para en un futuro usar vitamina D como parte del tratamiento de estas enfermedades, y evitar complicaciones posteriores en hueso en los niños con lupus, artritis y en los niños sanos. Si su hijo(a) presenta valores en sangre bajos de vitamina D, se le ofrecerá información nutricional específica.

## **IV. PARTICIPACIÓN O RETIRO**

La participación en este estudio de su hijo(a) es completamente voluntaria y debe ser autorizada por los padres y/o tutores. Si decide que no participe, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el Hospital Infantil de México Federico-Gómez, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica de este hospital. Es decir, que si usted no desea que su hijo(a) participe en el estudio, su decisión, no afectará su relación con este hospital y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del Hospital Infantil de México Federico-Gómez.

Si en un principio desea que su hijo(a) participe y posteriormente cambia de opinión, puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que su hijo(a) tiene en este hospital. Para fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted y su hijo(a) nos han brindado desde el momento en que aceptó participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea que su hijo(a) participe.

## **V. PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD**

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificar a su hijo(a) (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, su médico de la Clínica de Reumatología y las personas involucradas en el cuidado de la salud de su hijo(a) sabrán que el menor está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted y su hijo(a) nos proporcionen durante la participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos información si fuera necesario para proteger los derechos de su hijo(a) o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia, o si lo requiere la ley).

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad. La identidad de su hijo(a) será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

#### **VI. PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS O ACLARACIONES**

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse con:

Lic. en Nutrición Vanessa Hernández Rosiles

Teléfono:04455 3303 7973(24 horas)

Dra. Patricia Clark

Unidad de Epidemiología (Hospital Infantil de México “Federico Gómez”)

Teléfono: 1998-1094(Lunes a Viernes, de 9:00 a 14:00horas)

M en C Nalleli Vivanco Muñoz(Lunes a Viernes, de 9:00 a 14:00 Horas)

Teléfono: 04455 4142 0150

En caso de presentarse una emergencia derivada del estudio, puede acudir con su hijo(a) al Hospital Infantil de México Federico-Gómez y/o marcar a los teléfonos mencionados anteriormente, en cualquier momento del día y en cualquier día de la semana.

En caso de que su hijo(a) desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.

Si existieran gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto del estudio.

#### **DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído(o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en que nuestro hijo(a) participe en la investigación que aquí se describe.

\_\_\_\_\_  
**Nombre del padre o tutor**

\_\_\_\_\_  
**Firma del padre o tutor**

\_\_\_\_\_  
**Fecha(dd/mm/aa)**

**Nombre de la madre o tutora**

\_\_\_\_\_  
**Firma de la madre o tutora**

\_\_\_\_\_  
**Fecha(dd/mm/aa)**

\_\_\_\_\_  
**Teléfono**

\_\_\_\_\_  
**Nombre del encargado de obtener el consentimiento(CI)**

\_\_\_\_\_  
**Firma del encargado de obtener el CI**

\_\_\_\_\_  
**Fecha(dd/mm/aa)**

**Firma de los testigos**

Mi firma como testigo certifica que el /la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_  
**Nombre del Testigo 1**

\_\_\_\_\_  
**Parentesco con participante**

\_\_\_\_\_  
**Dirección del Testigo 1**

\_\_\_\_\_  
**Firma del testigo 1**

\_\_\_\_\_  
**Fecha(dd/mm/aa)**

\_\_\_\_\_  
**Nombre del Testigo 2**

\_\_\_\_\_  
**Parentesco con participante**

\_\_\_\_\_  
**Dirección del Testigo 2**

\_\_\_\_\_  
**Firma del Testigo 2**

\_\_\_\_\_  
**Fecha(dd/mm/aa)**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud

## ASENTIMIENTO INFORMADO

### PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

#### **Determinación de concentraciones séricas de 25(OH) vitamina D en niños con lupus eritematoso sistémico y artritis idiopática juvenil**

Investigador principal: Dra. Patricia Clark

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Nombre del paciente:

\_\_\_\_\_

Nombre

Apellido Paterno

Apellido Materno

Mi nombre es Vanessa Hernández Rosiles y mi trabajo consiste en investigar si la vitamina D en tu cuerpo es la correcta.

Te voy a dar información e invitarte a formar parte de este estudio de investigación. Puedes elegir si participar o no. Hemos platicado de este estudio con tus papás/tutores y ellos saben que te estamos preguntando a ti también para saber si quieres participar. Si vas a participar en la investigación, tus papás/tutores también tienen que decir que sí. Pero si no deseas formar parte en la investigación no tienes por qué hacerlo, aún cuando tus padres hayan dicho que sí.

Puedes preguntar cualquier punto de este documento con tus papás o amigos o con cualquier otra persona a la que te sientas cómodo(a). Puedes decidir participar o no después de haberlo platicado. No tienes que decidirlo inmediatamente.

Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las explique mejor porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, puedes pedirme que me detenga en cualquier momento y me tomaré tiempo para explicártelo.

#### **Objetivo: ¿Por qué está haciendo esta investigación?**

Queremos saber si la vitamina D en tu cuerpo es la correcta en niños como tu. Si lo logramos, podemos hacer nuevos tratamientos para los niños que tengan deficiencia de vitamina D, y se les de un tratamiento para mejorar la salud de sus huesos.



**Elección de participantes: ¿Porqué me pide a mí?**

Estamos haciendo este proyecto en niños de tu edad.

**La participación es voluntaria: ¿Tengo que hacer esto?**

No tienes que participar en esta investigación si no lo deseas. Es tu decisión si decides participar o no en la investigación, está bien y no cambiará nada. Si decides no participar, todo seguirá igual que antes. Incluso si dices que “si” ahora, puedes cambiar de idea más tarde y estará bien todavía.

**Procedimientos ¿Qué me va a suceder?**

El estudio consiste en tomar una muestra de sangre, medir tu peso en una báscula y medir tu estatura en un aparato que se llama estadímetro.

**Riesgos: ¿Es esto malo o peligroso para mí?**

No existe ningún riesgo en todo lo que vamos a hacer.

**Beneficios: ¿Hay algo bueno que vaya a ocurrirme?**

Si logramos detectar a los niños que tienen baja la vitamina D en su cuerpo, podemos desarrollar un tratamiento para dar esta vitamina y así mejorarla, y también mejorar la salud de los huesos de esos niños.

**He preguntado al niño/a y entiende que su participación es voluntaria, así como los procedimientos, riesgos, molestias y beneficios \_\_\_\_\_ (inicial)**

**Confidencialidad: ¿Van a saber todos acerca de esto?**

No diremos a otras personas que estás en ésta investigación y no compartiremos información sobre ti a nadie que no trabaje en el estudio de investigación. La información recogida por la investigación será retirada y nadie sino los investigadores podrán verla. Cualquier información tuya tendrá un número en vez de tu nombre. Solo los investigadores sabrán cual es tu número y guardarán la información con llave. No será compartida a nadie solo a la Doctora. Patricia Clark, a la Maestra en Ciencias. Nalleli Vivanco y la Nutrióloga Vanessa Hernández Rosiles

**Derecho a Negarse o a Retirarse de la investigación. ¿Puedo elegir no participar en la investigación? ¿Puedo cambiar de idea?**

No es obligatorio que participes en esta investigación. Nadie se enojará o molestará contigo si decides que no quieres participar. Eres libre de tomar la decisión. Puedes pensar en ello y responder más tarde si quieres. Puedes decir “si” ahora y cambiar de idea más tarde y también estará bien.

**A Quien Contactar: ¿Con quién puedo hablar para hacer preguntas?**

Puedes hacerme preguntas ahora o más tarde. Tengo un número y dirección donde puedes localizarme o, si estás cerca, puedes venir y vernos. Si quieres hablar con alguien más que conoces como tu profesor o médico o un familiar, puedes hacerlo también.

**Si elegiste ser parte de esta investigación, también te daré una copia de esta información para ti. Puedes pedir a tus papás que lo lean si quieres.**

**PARTE 2: Formulario de Asentimiento**

Entiendo que la investigación consiste en conocer cómo está la vitamina D en mi cuerpo

**“Sé que puedo elegir participar en la investigación o no hacerlo. Sé que puedo retirarme cuando quiera. He leído esta información (o se me ha leído la información) y la entiendo. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo. Entiendo que cualquier cambio se discutirá conmigo.**

**Acepto participar en la investigación”.**

**O**

**“Yo no deseo participar en la investigación” \_\_\_\_\_(iniciales del niño/menor**

Solo si el niño/a asiente:

Nombre del niño/a \_\_\_\_\_

Firma del niño/a: \_\_\_\_\_

Fecha: México D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

*Si no sabe leer:*

**“He sido testigo de la lectura exacta del documento de asentimiento al participante potencial y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando de que ha dado su asentimiento libremente”.**

Nombre del testigo (diferente de los padres) \_\_\_\_\_

Huella dactilar del niño/menor



Firma del testigo \_\_\_\_\_

Parentesco \_\_\_\_\_

Fecha México D.F. a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_\_\_

Copia dada al participante \_\_\_\_\_ (iniciales del investigador/asistente)

El Padre/madre/apoderado ha firmado un consentimiento informado \_\_\_Si \_\_\_No (iniciales del investigador/asistente) \_\_\_\_\_

#### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. Hemos sido informados y entendemos que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convenimos que nuestro hijo(a) participe en este estudio de investigación.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Firma del padre o tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha(dd/mm/aa)

\_\_\_\_\_  
Firma del padre o tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha(dd/mm/aa)

**Testigo**

**Parentesco**

\_\_\_\_\_

**Fecha(dd/mm/aa)**

\_\_\_\_\_

**Testigo**

**Parentesco**

\_\_\_\_\_

**Fecha(dd/mm/aa)**

**Esta parte debe ser completada por el responsable de realizar el consentimiento:**

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente, para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_

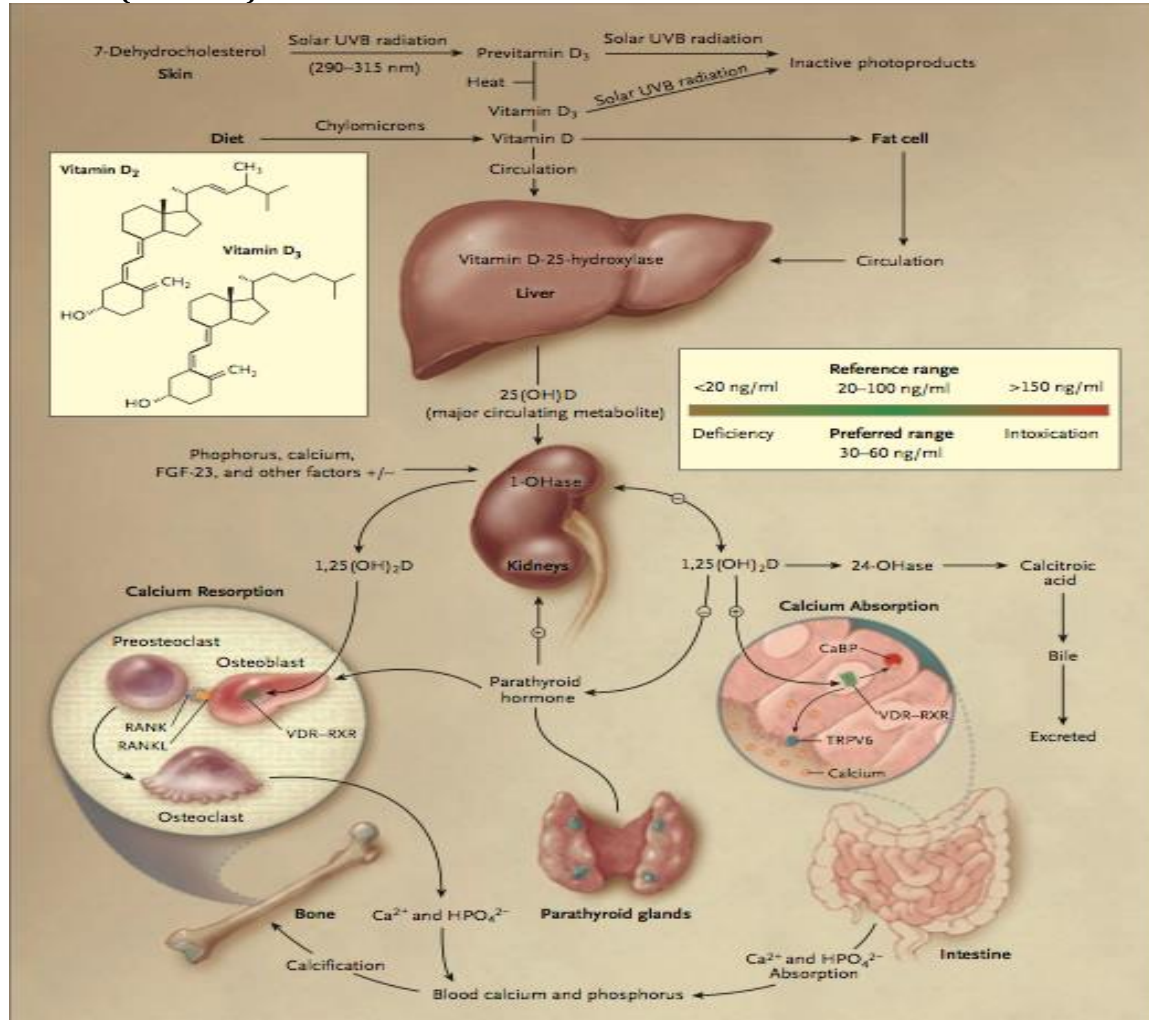
\_\_\_\_\_

**Nombre/ Firma**

**Fecha(dd/mm/aa)**

ANEXOS

Anexo 1. (FIGURA 1)



\* Tomada: N Engl J Med 357;3 www.nejm.org july 19, 2007

**Anexo 2. Cuestionario**

Fecha: dd \_\_\_\_\_ mes \_\_\_\_\_ año \_\_\_\_\_

--	--	--

 Folio

Mapeo \_\_\_\_\_

--	--	--	--	--	--

 Registro

1.Nombre

Nombre(s)

Apellido paterno

Apellido materno

2.Diagnóstico:

LES  AIJ  (Llenar formato de CHAQ) Sano

3.Fecha de nacimiento: dd \_\_\_\_\_ mes \_\_\_\_\_ año \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

4. Teléfono(lada): (            ) \_\_\_\_\_

5.¿En que estado de la república radica? \_\_\_\_\_

6.Sexo: H   M

7.Peso   kg

8.   cm Talla

9. Fecha del diagnóstico de LES(dd.mes.año): \_\_\_\_\_

a) Actividad lúpica: Sin actividad  Con actividad

10. Fecha del diagnóstico de AIJ(dd.mes.año): \_\_\_\_\_

a) Recuentos articulares: \_\_\_\_\_

11. Tratamiento con glucocorticoides: NO  SI

a) Tiempo con glucocorticoides(en los últimos 6 meses)

≤ 3 meses  >3-≤4 meses  - ≤5 meses  ≤6 meses

b)Nombre del glucocorticoide

Prednisona  Metilprednisolona

c) Dosis actual(mg/d) \_\_\_\_\_

d) Número de bolos en los últimos 6 meses \_\_\_\_\_

12. Exposición al sol:

a)¿Usted usa bloqueador solar? NO  SI

Diario

1 vez por semana

Sólo cuando voy a la playa

Otros \_\_\_\_\_

13. ¿Qué factor de protección utiliza?: FPS \_\_\_\_\_

14 .En el verano en promedio, ¿Cuántas horas por día pasa fuera de casa, entre las 10 am y las 4 pm de lunes a viernes y en fines de semana?

Tiempo de exposición	Entre semana	Fines de semana
30 minutos o menos		
31 minutos a 1 hora		
2 horas		
3 horas		
4 horas		

5 horas		
6 horas		

15. ¿Con qué frecuencia...?

Actividad	nunca	rara vez	a veces	con frecuencia	siempre
Usa camisa con mangas que cubren sus hombros					
Usa sombrero o gorra					
Se queda en la sombra o usa paraguas					
Usa lentes de sol					
Pasa tiempo en el sol para conseguir un bronceado					

16. En el último año ¿Cuántas veces su hijo(a) ha tenido una quemadura de sol que durara un día o más? \_\_\_\_\_

17. ¿Cuál es el color de su piel sin broncear?

Muy clara

Media

Clara

Oscura



**CHAQ(Únicamente para Artritis Idiopática Juvenil)**

Actividad	Sin ninguna dificultad	Con poca dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de realizar	No aplicable
<b>VESTIRSE Y ASEARSE:</b>					
Es su niño capaz de....?					
C1. Vestirse incluso amarrar agujetas y abrochar botones					
C2. Lavarse el pelo					
C3. Quitarse los calcetines					
C4. Cortarse las uñas					
<b>LEVANTARSE:</b>					
Es su niño capaz de....?					
C5. Levantarse de una silla baja o del piso					
C6. Acostarse o levantarse de una cama o cuna					
<b>COMER:</b>					
Es su niño capaz de....?					
C7. Cortar un trozo de carne					
C8. Llevarse una taza o vaso a la boca					
C9. Abrir una caja de cereal nueva					
<b>CAMINAR</b>					
Es su niño capaz de....?					
C10. Caminar en una superficie plana					
C11. Subir cinco escalones					
<b>HIGIENE PERSONAL</b>					
Es su niño capaz de....?					
C12. Bañarse y secarse todo el cuerpo					
C13. Tomar un baño de tina o regadera					
C14. Sentarse y levantarse del excusado o bacinica					

C15. Lavarse los dientes					
C16. Peinarse y cepillarse el cabello					
DESTREZA					
Es su niño capaz de....?					
C17. Alcanzar y levantar un objeto pesado, como la mochila sobre su cabeza					
C18. Agacharse para tomar una prenda del piso					
C19. Ponerse un suéter cerrado					
C20. Mover el cuello sobre el hombro para ver hacia atrás					
PRENSIÓN					
Es su niño capaz de....?					
C21. Escribir o garabatear con una pluma o un lápiz					
C22. Abrir puertas de un automóvil					
C23. Destapar frascos que han sido previamente abiertos					
C24. Abrir o cerrar las llaves del agua					
ACTIVIDADES					
Es su niño capaz de....?					
C25. Hacer mandados y compras					
C26. Subir y bajar de un camión o microbús					
C27. Manejar una bicicleta o triciclo					
C28. Hacer quehaceres del hogar					
C29. Correr y jugar					

C30. SEÑALE QUE APARATOS UTILIZA HABITUALMENTE SU HIJO PARA REALIZAR ESTAS ACTIVIDADES:

a) Bastón	e) Recursos para vestirse (ganchos para jalar cierres, calzador de zapatos)	i) Barra en la bañera
b) Andadera	f) Adaptadores de lápices o utensilios especiales	j) Utensilios para alcanzar objetos
c) Muletas	g) Silla adaptada	h) Utensilios en el baño
d) Silla de ruedas	h) Levantarse del excusado	

C31. MARQUE CUALQUIER CATEGORÍA PARA LA CUAL SU NIÑO NECESITE EN GENERAL AYUDA DE OTRAS PERSONAS DEBIDO A SU ENFERMEDAD

a)Vestido y arreglo personal	c)Comer	e)Alcanzar objetos	g)Mandados y quehaceres
b)Levantarse	d)Higiene	f)Abrir y cerrar cosas	

C32. Valore como se desenvuelve en la vida diaria(Marque con una X)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Muy bien						Muy mal				

C33. ¿Cuánto dolor piensa usted que su niño ha tenido a causa de la enfermedad durante la semana pasada? (Marque con una X)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin dolor				intenso			Dolor muy			

C34. ESCALA VISUAL ANÁLOGA DE LOS PADRES DEL BIENESTAR GENERAL

¿Cómo piensa usted que ha estado su hijo respecto a su bienestar general a causa de la enfermedad durante la semana pasada? (Marque con una X)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bien						Muy mal				

C35. ESCALA VISUAL ANÁLOGA DEL MÉDICO TRATANTE DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin actividad						Muy mal				

EVALUACIÓN DE LA CLASE FUNCIONAL (STEINBROKER)

Clase I	El paciente es capaz de realizar todas sus actividades de la vida diaria (cuidado personal, profesional, entretenimiento)	
Clase II	El paciente es capaz de realizar las actividades de su cuidado personal y profesional	
Clase III	El paciente es capaz de realizar las actividades de su cuidado personal	
Clase IV	Tiene capacidad limitada para realizar sus actividades	

**OPERACIONALIZACION DE VARIABLES**

Variable	Definición
<b>Edad</b>	<p><b>Definición conceptual:</b> Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta la fecha de la entrevista</p> <p><b>Definición operacional:</b> Se restará la fecha de nacimiento extraída del expediente clínico, a la fecha de la entrevista actual con el mismo</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cuantitativa discreta</p> <p><b>Unidad de medición:</b> Años cumplidos</p>
<b>Sexo</b>	<p><b>Definición conceptual:</b> Condición orgánica, masculina o femenina</p> <p><b>Definición operacional:</b> Se reportó en el cuestionario</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Nominal dicotómica</p> <p><b>Unidad de medición:</b> Hombre o Mujer</p>
<b>Tiempo diagnóstico de enfermedad</b>	<p><b>Definición conceptual:</b> Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico y de artritis idiopática juvenil</p> <p><b>Definición operacional:</b> Se tomará la fecha de diagnóstico de la enfermedad del expediente clínico, la cual será restada al día de la entrevista</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cuantitativa continua</p> <p><b>Unidad de medición:</b> Años</p>
<b>Exposición al sol</b>	<p><b>Definición conceptual:</b> Acción de exponerse a los efectos del sol</p> <p><b>Definición operacional:</b> Se preguntará el tiempo de exposición al sol en horas día</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cuantitativa continua</p> <p><b>Unidad de medición:</b> Horas/día</p>
<b>Uso de bloqueador solar</b>	<p><b>Definición conceptual:</b> Acción de aplicar loción, gel o spray para disminuir o evitar quemaduras debidas a la exposición al sol</p>

	<p><b>Definición operacional:</b> Se preguntará a la paciente directamente sobre la aplicación del uso de bloqueador solar</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Nominal dicotómica</p> <p><b>Unidad de medición:</b> Uso/ No uso</p>
<b>Tratamiento con corticoesteroides</b>	<p><b>Definición conceptual:</b> Conjunto de glucocorticoides que tienen aplicaciones terapéuticas utilizados en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Como pueden ser: Betametasona, Dexametasona, Metilprednisolona, Hidrocortisona, Cortisona, entre otros.</p> <p><b>Definición operacional:</b> Se determinará el uso de este tipo de medicamentos recetados al paciente por su médico del expediente clínico</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Nominal dicotómica</p> <p><b>Unidad de medición:</b> SI o NO</p>
<b>Índice de Masa Corporal(IMC)</b>	<p><b>Definición conceptual:</b> IMC o Índice de Quetelet es un indicador antropométrico que describe el peso relativo para la estatura. Tiene alta correlación con estimaciones de grasa corporal por lo que es un buen indicador de sobrepeso y obesidad. SE divide obteniendo el peso en Kg entre la talla en metros al cuadrado <sup>[63]</sup></p> <p><b>Definición operacional:</b> Se determinará por medio de la fórmula correspondiente(kg/m<sup>2</sup>), de acuerdo a los valores de peso y talla de cada paciente, y posteriormente se realizará el diagnóstico de acuerdo a las tablas de CDC 2000[64]</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Ordinal</p> <p><b>Unidad de medición:</b></p> <p>Bajo peso &lt; Percentil 10</p> <p>Eutrófico <math>P_{\geq 10} &lt; 85</math></p> <p>Sobrepeso <math>\geq 85 &lt; 95</math></p> <p>Obesidad <math>\geq 95</math></p>
<b>Índice de actividad lúpica(SLEDAI)</b>	<p><b>Definición conceptual:</b> Índice que incluye una serie de puntos y la revisión de diversos sistemas(nervioso central y periférico, cardiovascular, nefrológico, esquelético, entre otros) en el examen físico del paciente con lupus eritematoso sistémico<sup>[46]</sup></p> <p><b>Definición operacional:</b> Se tomará del expediente clínico una vez revisado por el médico adscrito al servicio de reumatología pediátrica</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Nominal dicotómica</p> <p><b>Unidad de medición:</b> Presente/Ausente</p>
<b>Cuestionario de salud infantil de capacidad funcional(CHAQ)</b>	<p><b>Definición conceptual:</b> Medida específica de enfermedad sobre el estado funcional que comprende dos índices, discapacidad y falta de confort(ambos centrados en función física) en pacientes con artritis idiopática<sup>[65]</sup></p> <p><b>Definición operacional:</b> Se tomará del expediente clínico una vez revisado por el médico adscrito al servicio de reumatología pediátrica</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Ordinal</p>

	<p><b>Unidad de medición:</b> Ninguna, Leve, Leve-Moderado y Moderado</p>
<p><b>Clasificación de la clase funcional de Steinbroker</b></p>	<p><b>Definición conceptual:</b> Criterios que definen las distintas clases funcionales en los pacientes con artritis idiopática juvenil [65]</p> <p><b>Definición operacional:</b> Se tomará del expediente clínico una vez revisado por el médico adscrito al servicio de reumatología pediátrica</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Ordinal</p> <p><b>Unidad de medición:</b> Clase I, Clase II, Clase III, Clase IV</p>
<p><b>Concentración de vitamina D</b></p>	<p><b>Definición conceptual:</b> Concentración sérica de la 25(OH)D que refleja el estado de esta vitamina</p> <p><b>Definición operacional:</b> Se determinarán las concentraciones séricas de esta vitamina a través de la obtención del suero se hizo un análisis por medio del método. De cromatografía de dilución de isótopos-(tándem mass spectrometry (ID-LC-MS/MS) with stable-isotope-labeled internal standard (IS).[66] Se realizó en la Universidad de TUFTS, Boston</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cuantitativa continua</p> <p><b>Unidad de medición:</b> ng/ml</p>
<p><b>PTH</b></p>	<p><b>Definición conceptual:</b> Hormona que estimula la liberación del Calcio óseo a la circulación, reduce la pérdida de Ca<sup>++</sup> por vía urinaria mediante la regulación de la actividad de la 25(OH) D</p> <p><b>Definición operacional:</b> Se analizó su concentración en el suero a través de la técnica de inmuno-luminiscencia (RIA)</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cuantitativa continua</p> <p><b>Unidad de medición:</b> pg/ml</p>
<p><b>Calcio</b></p>	<p><b>Definición conceptual:</b> Elemento químico que ayuda en el desarrollo óseo</p> <p><b>Definición operacional:</b> Se obtiene del suero y se analiza por método tradicional de química sanguínea</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cuantitativa continua</p> <p><b>Unidad de medición:</b> mg/dl</p>
<p><b>Fósforo</b></p>	<p><b>Definición conceptual:</b> Mineral indispensable que se relaciona íntimamente con el Ca<sup>++</sup> para la formación de la estructura ósea (Cristales de hidroxapatita).</p> <p><b>Definición operacional:</b> Se obtiene del suero y se analiza por métodos tradicionales de química sanguínea</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cuantitativa continua</p> <p><b>Unidad de medición:</b> mg/dl</p>
<p><b>Fosfatasa Alcalina</b></p>	<p><b>Definición conceptual:</b> Es una enzima hidrolasa que se encuentra presente en todos los tejidos del organismo, es útil para detectar enfermedades óseas</p> <p><b>Definición operacional:</b> Se obtiene del suero a través de un perfil hepático</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cuantitativa continua</p>

	Unidad de medición: U/L
--	-------------------------

### **Productos a obtener**

a) Productos a entregar

Publicación internacional en revista indexada y presentación de resultados en al menos un Congreso internacional y uno nacional, durante el primer año una vez terminado el estudio.

b) Beneficios del estudio

\* Generación de nuevos conocimientos

Este estudio generará información original con la que no se cuenta en nuestro país en relación a las concentraciones de vitamina D en niños mexicanos con LES, AIJ y niños sanos.

Los resultados serán de gran utilidad, ya que en la medida en la que se conozcan estos valores, los tomadores de decisiones podrán sustentar la suplementación de manera adecuada en aquellos niños que se encuentren con concentraciones bajas de vitamina D como tratamiento coadyuvante de estas enfermedades. Así como también se generarán nuevas hipótesis acerca de autoinmunidad y vitamina D.

\* Generación de nuevos investigadores

Con el presente estudio se logrará el grado de Maestría en epidemiología clínica de alumna de posgrado.

c) Impacto sobre los pacientes

Los niños que presenten concentraciones bajas de vitamina D, se les ofrecerá información nutricional

### **Laboratorio**

#### **Metabolismo Mineral Óseo**

Para esta sección del protocolo se procedió de la siguiente forma:

1. Se obtuvo la muestra para 2 tubos (Vacutainer)
2. Los tubos se colocaron en un contenedor de poliuretano para evitar la exposición al sol
3. Se refrigeraron en promedio (10-15 min) para la formación de coágulo

4. La muestra se centrifugó y el suero se distribuyó en 3 microtubos (25(OH)D, PTH, Ca+P+FA) de 1 ml envueltos en papel aluminio y etiquetados con el registro del paciente, se almacenaron en las cajas para muestras y se congelaron en el REVCO a una temperatura de -70 °C
5. Las muestras que así lo requirieron fueron transportadas en contenedores de poliuretano con hielo seco para su almacenamiento en el Laboratorio de Metabolismo Mineral Óseo del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" para su procesamiento y almacenaje

### **Análisis de muestras**

#### 1. Determinación de 25(OH)D

Las muestras para esta determinación fueron enviadas a la Universidad de TUFs en Boston y se analizaron por el método isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry (ID-LC-MS/MS)

#### 2. Fósforo

Se realizó a través del método (PHOS). Flex reagent cartridge. Este método es utilizado en el sistema de química clínica Dimension, es una prueba de diagnóstico para la determinación cuantitativa de fósforo en suero. El (PHOS) mide la absorción del complejo de fosfomolibdato reducido. La interferencia producida por la precipitación de las proteínas elimina un agente solubilizante, sulfato de dodecilo de litio.

#### Principios del procedimiento

El fosfato inorgánico se combina con el molibdato ( $\text{MoO}_4$ ) en una solución ácida para formar un complejo que se reduce mediante el sulfato de p-metilaminofenol (PMAPS) y el bisulfito. La absorbancia a 340 nm de la solución de fosfomolibdato reducido es proporcional a la concentración de fósforo inorgánico y se mide utilizando una técnica de punto final bicromática.

#### Reactivos

Pocillos <sup>a</sup>	Forma	Ingrediente	Concentración <sup>b</sup>
1-6	Líquido	PMAPS	0.64 mmol/L



		Bisulfito de sodio	8.55 mmol/L
7	Líquido	Sulfato de dodecilo de litio	6.15 mmol/L
8	Líquido	Molibdato de sodio H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1.10 mmol/L

- a. Los pocillos están numerados consecutivamente desde el extremo ancho del cartucho.
- b. Valor nominal por prueba en el momento de la fabricación.

#### Precauciones

Las cubetas usadas contienen fluidos corporales de origen humano; manipular con el cuidado apropiado para evitar el contacto con la piel o la ingestión

#### Preparación del reactivo

Todos los reactivos son líquidos y están listos para su uso

#### Conservar

2-8 °C

#### Recogida de muestras y manipulación

El suero puede recolectarse utilizando los procedimientos recomendados para la recolección de muestras de sangre de diagnóstico, por venopunción. Antes de la centrifugación, debe producirse la formación completa del coágulo. El suero debe separarse de los glóbulos rojos en un plazo de 1 hora, ya que los eritrocitos contienen concentraciones de fosfatos varias veces superiores a las existentes en el suero. Las muestras con estables durante 8 horas a temperatura ambiente, 2 días de 2-8 °C. Para un almacenamiento más prolongado, las muestras pueden congelarse a -20 °C o menos.

#### Fosfatasa Alcalina

Se realizó a través del método (ALP). Flex reagent cartridge. El método ALP utilizado en el sistema de química clínica Dimension es una prueba de diagnóstico para la determinación cuantitativa de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero en humanos.

Las mediciones de fosfatasa alcalina se utilizan en la investigación en enfermedades hepatobiliares y óseas. Este método responde a todas las isoenzimas de ALP en suero humano.

## Principios del procedimiento

La fosfatasa alcalina cataliza la transfosforilación del p-nitrofenilfosfato (p-NPP) a p-nitrofenol (p-NP) en presencia del tampón de transfosforilación, 2 amino-2-metil-1-propanol (AMP). La reacción se mejora mediante el uso de iones de magnesio y cinc. El cambio en la absorbancia a 405 nm debido a la formación de p-NP es directamente proporcional a la actividad de ALP, ya que los demás reactantes están presentes en cantidades que no afectan a la tasa y se mide utilizando una técnica de tasa bicromática (405, 510nm).

## Reactivos

Pocillos <sup>a</sup>	Forma	Ingrediente	Concentración <sup>b</sup>
1-3	Comprimido <sup>c</sup>	p-NPP	20.5 mmol/L
4-6	Líquida	AMP	6.15 mmol/L
8	Líquida	MgSO <sub>4</sub> ZnSO <sub>4</sub>	2.3mmol/L 80 mcg/L

- Los pocillos están numerados consecutivamente desde el extremo ancho del cartucho.
- Valor nominal por prueba en el momento de fabricación.
- El comprimido contiene excipientes.

## Precauciones

Las cubetas usadas contienen fluidos corporales de origen humano; manipular con el cuidado apropiado para evitar el contacto con la piel o la ingestión

## Preparación del reactivo

El instrumento realiza automáticamente la hidratación, la dilución y la mezcla

## Conservar

2-8 °C

## Recogida de muestras y manipulación

Para recoger las muestras de suero que se desea analizar con este método se pueden seguir los procedimientos normales. Antes de la centrifugación, debe producirse la formación completa del coágulo. Las muestras son estables durante 8 horas a temperatura ambiente, 7 días a 2-8 °C y 6 meses si se congelan a -20 °C.

## Calcio

Se realizó a través del método (CA). Flex reagent cartridge. El método CA utilizado en el sistema de química clínica Dimension es una prueba de diagnóstico in vitro para la determinación cuantitativa del calcio en suero en humanos.

### Principios del procedimiento

El calcio reacciona con OCPC para formar un complejo de color morado. La cantidad del complejo que se forma es proporcional a la concentración de calcio y se mide mediante una técnica de punto final bicromática (577, 540nm). Los iones de magnesio, que también forman un complejo coloreado con OCPC, se eliminan mediante la formación de complejos con 8-quinolinol.

### Reactivos

Pocillos <sup>a</sup>	Forma	Ingrediente	Concentración <sup>b</sup>
1-6	Líquido	Tampón de glicina	0.22 mmol/L
7-8	Líquido	OCPC/8-Quinolinol	0.39 mmol/L 6.60 mmol/L

a. Los pocillos están numerados consecutivamente desde el extremo ancho del cartucho

b. Valor nominal final por prueba en el momento de fabricación

### Precauciones

Las cubetas usadas contienen fluidos corporales de origen humano; manipular con el cuidado apropiado para evitar el contacto con la piel o la ingestión.

### Preparación del reactivo

Todos los reactivos son líquidos y están listos para su uso.

### Conservar

2-8 °C

### Recogida de muestras y manipulación

El suero puede recolectarse utilizando los procedimientos recomendados para la recolección de muestras de sangre de diagnóstico, por venopunción. Antes de la centrifugación, debe producirse la formación completa del coágulo. El suero se debe separar de los glóbulos rojos y

analizarse de inmediato. Las muestras son estables a temperatura ambiente durante 8 horas, 2 días a 2-8 °C. Para un almacenamiento más prolongado, las muestras pueden congelarse a -20 °C o menos.

## PTH

### Objetivo de la técnica

Determinar cuantitativamente la hormona paratiroidea humana biológicamente activa e inactiva (hPTH 1-84) en suero mediante ensayo inmunorradiométrico (IRMA).

### Fundamento de la técnica

El ensayo inmunorradiométrico de PTH (IRMA) utiliza 2 anticuerpos policlonales diferentes purificados específicos para 2 regiones distintas de la molécula de PTH ( 39-84 y 1-34), la molécula 1-34 marcada con I<sup>125</sup>, estos son incubados con las muestras. La PTH 1-84 intacta contiene ambas secuencias de aminoácido 1-34 y 39-84 y es la única forma de PTH que tendrá unión tanto con el anticuerpo en el glóbulo como en el anticuerpo etiquetado con I<sup>125</sup>. Las concentraciones de PTH intacta presentes en las muestras son directamente proporcionales a la radiactividad medida.

### Muestras

Suero, dejar que la sangre coagule a temperatura ambiente y centrifugar durante 15 minutos a 760 x g para obtener suero no hemolizado.

### Reactivos

1. Calibrador de 0 N-tacPTH SP: contiene suero humano con un agregado de azida sódica al 0.1%
2. Calibradores 1 a 5 N-tacPTH SP liofilizado: 5 calibradores de PTH 1-84 humana a concentraciones entre 15-2000 pg/ml, los cuales se reconstituyen con 2 ml de calibrador 0
3. Glóbulos N-tacPTH SP: glóbulos de poliestireno revestidos con anticuerpo de cabra, específicos para la secuencia 39-84 de PTH, listo para usarse
4. Anticuerpo I<sup>125</sup>, N-tacPTH: cada vial contiene 5.0 ml de anticuerpo específico para PTH 1-34, etiquetado con I<sup>125</sup>
5. Solución concentrada de lavado: contiene un surfactante concentrado con tampón.
6. Control N-tacPTH SP: suero humano con hPTH 1-84 con rangos conocidos

#### Procedimiento manual de la técnica

1. Reconstituir los reactivos y permitir que las muestras se descongelen por completo en caso que estas estén conservadas en congelación, mantenerlos en hielo mientras se organiza el ensayo
2. Identificar los tubos por duplicado
3. Suministrar los reactivos a los tubos marcados: al calibrador 0 200 mcg/L de suero de la muestra
4. A todos los tubos agregar 100 mcg/L de trazador I<sup>125</sup>
5. Mezclar correctamente
6. Adicionar un glóbulo a cada tubo
7. Cubrir todos los tubos con parafilm e incubar durante 22 horas(+/- 2 horas) a 20-25 °C
8. Aspirar la mezcla de todos los tubos
9. Lavar los glóbulos enérgicamente con 1 ml de solución de lavado dentro de cada tubo, repetir este procedimiento de lavado 3 veces
10. Contar cada tubo en un contador gamma<sup>o</sup>

## Bibliografía

1. Gordon, S.Y.H.C.M., *Vitamin D deficiency in children and adolescents: Epidemiology, impact and treatment*. Rev Endocr Metab Disord, 2008. **9**: p. 161-170.
2. Holick, M.F., *Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D*. Am J Clin Nutr, 1995. **61(suppl)**: p. 638S-45S.
3. M.Pettifor, P.R.F.T.D.T.J., *Pediatric vitamina D and calcium and nutrition in developing countries*. Rev Endocr Metab Disord, 2008. **9**: p. 181-192.
4. Héctor Bourges, E.C., Jorge L. Rosado, *Vitamina D*, in *Recomendaciones de Ingestión de Nutrientes para la Población Mexicana. Bases Fisiológicas*, S.D.S. Ali Halhali, Lorenza Díaz, Euclides Avila, et, al. , Editor. 2005: México, Editorial Médica Panamericana. p. 41-54.
5. Gordon, A.D.D.K.K.v.d.V.C.M., *Vitamin D Deficiency in Children and Its Health Consequences*. Clinic Rev Bone Miner Metab, 2009. **7**: p. 52-62.
6. Sandy Saintonge, H.B.a.L.M.G., *Implications of a New Definition of Vitamin D Deficiency in a Multiracial US Adolescents Population: The National Health and Nutrition Examination Survey III*. Pediatrics, 2009. **123**: p. 797-803.
7. D. Lapatsanis, A.M., V. Cholevas, P. Soukakos, Z.L. Papadopoulou, A. Challa, *Vitamin D: A necessity for children and adolescents in Greece*. Calcif Tissue Int, 2005. **77**: p. 348-355.
8. Fraser, D.R., *Vitamin D-deficiency in Asia*. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2004. **89-90**: p. 491-495.
9. Xueqin Du, H.G., David R Fraser, Keyou Ge, Angelika Trube, and Yunzhao Wang, *Vitamin D deficiency and associated factors in adolescent girls in Beijing*. Am J Clin Nutr, 2001. **74**: p. 494-500.
10. Guillemant, J.L., H.T.; Maria, A.; Allemandou, A.; Peres, G.; Gullemant S., *Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents: Effect on parathyroid function and response to vitamin D-3 supplements*. Osteoporos Int, 2001. **12**: p. 875-9.
11. Juhi Kumar, P.M., Frederick J. Kaskel, Susan M. Hailpern and Michal L, *Prevalence and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in US Children: NHANES 2001-2004*. Pediatrics, 2009. **124**: p. e362-e370.
12. Adit A. Ginde, M.C.L., Carlos A. Camargo Jr, *Demographic Differences and Trends of Vitamin D Insufficiency in the US Population, 1988-2004*. Arch Intern Med, 2009. **169(6)**: p. 626-632.
13. Larracilla A, H.j., et, al, *Determinación de niveles séricos de de 25 hidroxicolecalciferol en recién nacidos con y sin hipocalcemia: informe preliminar*. Bol Med Hosp Infant Mex, 1988. **45(4)**: p. 226-33.
14. Elizondo-Montemayor L, U.-C., P, et, al, *Serum 25-Hydroxyvitamin D concentration, life factors and obesity in mexican children*. Obesity, 2010. **18**: p. 1805-1811.
15. Mario Flores, S.B., Luz Ma. Sánchez, Ana Lozada, Nayeli Macías, Eulises Díaz, *Evaluación de las concentraciones séricas de Vitamina en niños mexicanos. Resultados de la ENSANUT - 2006*. 2011.
16. Penna, L.A.G., *Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system*. Nature Clinical Practice Rheumatology 2008. **4(8)**: p. 404-412.

17. Aranow, D.K.a.C., *Vitamin D in systemic lupus erythematosus*. Current Opinion in Rheumatology 2008. **20**: p. 532-537.
18. Academies, I.o.M.o.T.N., *DRI. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*, ed. C.L.T. A. Catharine Ross, Ann L. Yaktine, Heather B. Del Valle. 2011, Washington DC.
19. Holick, M.F., *High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health*. Mayo Clin Proc, 2006. **81(3)**: p. 353-373.
20. Holick, M.F., *Vitamin D Deficiency*. N Engl J Med, 2007. **357**: p. 266-81.
21. G. Ruiz-Irastorza, M.V.E., N. Olivares, A.Martinez-Berriotxo, C. Aguirre, *Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences*. Rheumatology, 2008. **47**: p. 920-923.
22. Catherine M. Gordon. Henry A. Feldman. Linda Sinclair. Avery LeBoff Williams. Paul K.Kleiman, e., al, *Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Healthy Infants and Toddlers*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2008. **162(6)**: p. 505-512.
23. P. Szodoray, B.N., J. Gaa, R. Jonssons, A. Szegedi, E. Zold, G. Szegedi, J. G. Brun, R. Gesztely, M. Zeher, E. Bodolay, *The Complex Role of Vitamin D in Autoimmune Diseases*. Scan J. Immun, 2008. **68**: p. 261-269.
24. Diane L. Kamen, G.S.C., Henda Bouali, Stephanie R. Shaftman, Bruce W. Hollis, Gary S. Gilkeson, *Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus*. Autoimmunity Reviews, 2006. **5**: p. 114-117.
25. Jacques M. Lemire, M.T., *1,25-dihydroxyvitamin D, attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l Mice*. Autoimmunity 1992. **12**: p. 143-148.
26. JJ Kragt, B.v.A., J Killestein, CD Dijkstra, BMJ Uidehaag, CH Polman, P Lips, *Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women*. Multiple Sclerosis, 2009. **15**: p. 9-15.
27. Teresa Kulie, A.G., Jackie Redmer, Jennie Hounshell, Sarina Schrage, *Vitamin D: An Evidence-Based Review*. J Am Board Fam Med, 2009. **22**: p. 698-706.
28. D. Michal Freedman, A.C.L., Shih-Chen Chang, Barry I. Graubard, *Prospective Study of Serum Vitamin D and Cancer Mortality in the United States*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**: p. 1594-1602.
29. Edward Giovannucci, Y.L., Eric B. Rimm, Bruce W. Hollis, Charles S. Fuchs, Mier J. Stampfer, Walter C. Willet, *Prospective Study of Predictors of Vitamin D Status and Cancer Incidence and Mortality in Men*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**: p. 451-459.
30. group, E.S.S., *Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I(insulin-dependent) diabetes mellitus*. Diabetologia, 1999. **42**: p. 51-54.
31. C. Mathieu, C.G., A. Giuliatti, R. Bouillon, *Vitamin D and diabetes*. Diabetologia, 2005. **48**: p. 1247-1257.
32. Anastassios G. Pittas, J.L., Frank B. Hu and Bess Dawson-Hughes, *Review: The role of vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007. **92(6)**: p. 2017-2029.
33. Sheng Chen, g.P.S., Xiao Xiang Chen, Yue Ying Gu, Shunle Chen, Peter E. Lipsky, *Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Human B Cell Differentiation*. J. Immunol, 2007. **179**: p. 1634-1647.

34. Marisa S, K.G., Michael L., *Lupus eritematoso sistémico*, in *Tratado de Pediatría*, M.G. Hill, Editor. 2001. p. 782-785.
35. Galperin C, G.B., *Nutrición y dieta en las enfermedades reumáticas*, in *Nutrición en salud y enfermedad*, M.G. Hill, Editor. 2002: México. p. 1547-61.
36. Abraham Zonana-Nacach, M., Leoncio Miguel Rodríguez Guzmán, MC, et, al, *Factores de riesgo relacionados con lupus seritematoso sistémico en población mexicana*. Salud Pública de México, 2001. **44 (3)**, mayo-junio.
37. Furst D, C.A., Fernandes A, Bancroft t; et, al, *Incidence and prevalence of adults systemic lupus erythematosus in a large US managed-care population*. *Lupus*, 2013. **22(1)**: p. 99-105.
38. Hiraki LT, F.C., Liyu J, Alarcón GS, et, al, *Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population*. *Arthritis Rheum*, 2012. **Aug 64(8)**: p. 2669-76.
39. Alonso MD, L.J., Martinez-Vazquez F, Miranda-Fillooy JA, et, al, *Systemic lupus erythematosus in nothwestern Spain: a 20-year epddemiologic study*. *Medicine (Baltimore)*, 2011. **Sep;90(5)**: p. 350-8.
40. Sauza del Pozo J, M.E.G.D., Salas R. , *Prevalencia del lupus eritematoso generalizado en la población mexicana*. *Rev Mex Reumatol*, 1991. **6**: p. 54.
41. <http://www.hgm.salud.gob.mx>.
42. I. Kone-Paut, M.P., S. Guillaume, T.A. Tran, *Review: Lupus in adolescence*. *Lupus*, 2007. **16**: p. 606-612.
43. V.Z.C. Borba, J.G.H.v., T. Kassamatsu, S.C. Radominsky, E. I. Sato, M. Lazaretti-Castro, *Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus*. *Osteoporos Int*, 2009. **20**: p. 427-433.
44. Wright TB, S.J.L.M., Zemel BS, Burnham JM, *Hypovitaminosis D is associated with greater body mass index and disease activity in pediatric systemic lupus erythematosus*. *J Pediatr*, 2009. **155(2)**: p. 260-265.
45. Thudi A, Y.S., Wandstrat AE, Quan-Zhen LI, Olsen NJ, *Vitamin D Levels ans Disease Status in Texas Patients with Systemic Lupus Erythematosus*. *Med Sci*, 2008. **355(2)**: p. 99-104.
46. M., M., *Índice de actividad lúpica y tratamiento del lupus eritematoso en dermatología*. *Dermatología Rev Mex*, 2008. **52(1)**: p. 20-28.
47. Boyanov M, R.R., Popivanov P, *Bone mienral density changes in women with systemic lupus erythematosus*. *Clin Rheumatol*, 2003. **22**: p. 318-323.
48. Huisman AM, W.K., Algra A, Harth M, Vieth R, Jacobs JW, Bijlsma Jw, Bell DA, *Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia*. *J Rheumatol*, 2001. **28(11)**: p. 2533-9.
49. Sean O`Regan, R.W.C.A.H.J., et, al, *Reduced serum 1,25-(OH)2 vitamin D3 levels in prednisone-treated adolescents with systemic lupus erythematosus*. *Acta Paeditr Scand* 1979. **68**: p. 109-111.
50. Angela Byun Robinson, M., MPH, Mytle Thierry-Palmer, PhD, *Disease Activity, Proteinuria, and Vitamin D Status in Children with Systemic Lupus Erythematosus and Juvenile Dermatomyositis*. *J Pediatr*, 2011. **160(2)**: p. 297-302.



51. Müller K, K.B., Baslund OH, et al, *Vitamin D3 metabolism in patients with rheumatic diseases: Low serum levels of 25-Hydroxyvitamin D3 in patients with systemic lupus erythematosus*. Clinical rheumatology, 1995. **14,4**: p. 397-400.
52. Lorigey Lagos, H.A., Jorge H Meléndez *Artritis Reumatoidea Juvenil*. Honduras Pedíatrica, 2004. **24**.
53. María Luz Gámir, M.M., *Artritis idiopática juvenil. Diagnóstico y clasificación*. An Pediatr Contin, 2004. **1**: p. 1-5.
54. Cimaz, R., *Osteoporosis in childhood rheumatic diseases: prevention and therapy*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2002. **16(3)**: p. 397-409.
55. Laura S. Hillman, J.T.C., Fungai Chanetsa, John E. Hewett, Barry J. Higgins, John D. Robertson, *Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mass in children with arthritis*. Arthritis and Rheumatism, 2008. **58(10)**: p. 3255-3263.
56. Pelajo CF, L.B.J., Kent DM, et al, *25-Hydroxyvitamin D levels and juvenile idiopathic arthritis: Is there an association with disease activity?* Rheumatol Int 2011, 2011. **Dec 25(Epub ahead of print)**.
57. Tzoufl M, S.-M.A., et al, *Changes of mineral metabolism in juvenile chronic arthritis*. Acta Paediatr Suppl, 1994. **Mar;394**: p. 52-7.
58. Pepmueller PH, C.J., Allen SH, Hillman LS, *Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1996. **39(5)**: p. 746-57.
59. M, P., *Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus*. Rheum Dis Clin North Am, 2005. **May;31(2)**: p. 245-54.
60. Holick, M.F., *The vitamin D Deficiency Pandemic and Consequences for Nonskeletal Health: Mechanisms of Action*. Mol Aspects Med, 2008. **December 29(6)**: p. 361-368.
61. A. Margriet Huisman, K.P.W., Ale Algra, Manfred Harth, *Vitamin D Levels in Women with Systemic Lupus Erythematosus and Fibromyalgia*. The Journal of Rheumatology, 2001. **28:11**: p. 2535-2539.
62. Araujo, A.B., et al, *Serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density among hispanic men*. Osteoporos Int, 2009. **20(2)**: p. 245-255.
63. Janssen I, K.P., Srinivasan S, Chen W, Malina R., *Utility of childhood BMI in the prediction of adulthood disease: Comparison of national and international references*. Obesity Research, 2005. **13**: p. 1106-15.
64. <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
65. Reumatología, S.E.d., *Monografías SER Reumatología Pediátrica*. 5ta ed. 2008.
66. Maunsell, Z., D.J Wright, and S.J Rainbow, *Routine isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for simultaneous measurement of the 25-hydroxy metabolites of vitamins D2 y D3*. Clin Chem, 2005. **51(9)**: p. 1683-90.