

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
DIRECCIÓN DE POSGRADO**



**NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA
CLÍNICA DE OBESIDAD DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE
OCCIDENTE**

**Tesis para obtener grado en la especialidad de:
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

Presenta

DRA. ANAID MONTSERRAT LÓPEZ MORA

Residente de Endocrinología Pediátrica

Directora de Tesis

Dra. Ana Laura López Beltrán

Asesor metodológico

Dra. Rosa Ortega Cortés

Guadalajara, Jal. Octubre 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

Alumna:

Dra. Anaid Montserrat López Mora
Residente de Endocrinología Pediátrica UMAE Hospital de Pediatría, CMNO. Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matrícula: 98118733
Teléfono: 3325376562. Correo electrónico: lopez11_monse11@hotmail.com

Director de tesis:

Dra. Ana Laura López Beltrán.
MNF Endocrinóloga Pediatra. UMAE Hospital de Pediatría, CMNO Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matrícula: 99262923.
Teléfono: 331605203. Correo electrónico: analau78@hotmail.com

Co-director de tesis:

Dra. Rosa Ortega Cortés
MNF Pediatra, Doctorado en Ciencias Médicas. UMAE Hospital de Pediatría, CMNO. Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matrícula: 9951873
Teléfono: 3333991658. Correo electrónico: drarosyortegac@hotmail.com

ÍNDICE

CONTENIDO	No. Pagina
Abreviaturas	4
Resumen	6
Marco Teórico	8
Antecedentes	22
Planteamiento del Problema	25
Justificación	26
Objetivos	28
Material y Métodos	29
Operacionalización de Variables	31
Procedimiento	36
Análisis Estadístico	36
Aspectos Éticos	37
Recursos, financiamiento y factibilidad	40
Resultados	41
Discusión	50
Conclusiones	53
Referencias Bibliográficas	54
Anexos	57

Ensanut= Encuesta Nacional de salud
OMS= Organización mundial de la salud
CDC= Centro de control de Enfermedades
IOTF= International Obesity Task Force
NCHS= National Center for Health Statistics
IMC= índice de masa corporal
CC= Circunferencia de cintura
HTA= Hipertensión arterial
HbA1C: Hemoglobina glucosilada
VLDL= Lipoproteína de muy baja densidad
LDL= Lipoproteína de baja densidad
C-HDL= Lipoproteína de alta densidad
UMAE= Unidad médica de alta especialidad
CMNO= Centro Médico Nacional de Occidente
HOMA= Homeostasis Model Assessment
DM= Diabetes Mellitus
25(OH)D= 25 Hidroxicolecalciferol
1,25(OH)2D = 1,25 Dihidroxicolecalciferol
24,25(OH)2D= 24,25 Dihidroxicolecalciferol
DBP =Proteína lífadora de Vitamina D
PTH= Paratohormona
VDR= Receptor de Vitamina D
TRPV= Receptor de potencial transitorio
RANKL= Receptor Activador del Ligando del Factor Nuclear Kappa-B
NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey
IOM= Instituto de Medicina
INFy= Interferón gamma
TNF= Factor de necrosis tumoral
IL= Interleucina

Niveles séricos de vitamina D en pacientes pediátricos de la clínica de obesidad de la Unidad Médica de alta especialidad Hospital de pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

Antecedentes: Dentro de la fisiopatología de la obesidad, la disminución de niveles de vitamina D es característica, no se ha establecido completamente el riesgo de esta condición en todas las poblaciones de niños con obesidad para justificar la revisión de rutina; sin embargo, el descubrimiento de un mayor número de funciones relacionadas a esta vitamina y comorbilidades asociadas a su deficiencia pudiesen cambiar este enfoque. Diversos estudios han reportado que independientemente al grupo de edad, los individuos obesos presentan un 35% más prevalencia de deficiencia de vitamina D comparado con individuos eutróficos. Aunque diversos estudios han mostrado que los niveles cutáneos de 7-dehidrocolesterol (precursor de la vitamina D3) son similares en sujetos obesos como no obesos, se piensa que la grasa subcutánea (reservorio de vitamina D) secuestra la vitamina D sintetizada en la piel, lo que se traduce en menos liberación de vitamina D dérmica a la circulación en el sujeto obeso en comparación con los sujetos no obesos.

Objetivo general: Medir los niveles séricos de vitamina D en pacientes pediátricos de la clínica de obesidad de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

Material y métodos:

Tipo y diseño del estudio: Estudio transversal descriptivo. Universo de estudio: Pacientes pediátricos con obesidad que acuden a la consulta externa de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO, del IMSS. Criterios de inclusión: Pacientes pediátricos de 6 a 17 años y 11 meses de edad con diagnóstico de obesidad, es decir índice de masa corporal igual o mayor al percentil 95. Criterios de no inclusión: Pacientes pediátricos que tomen suplementos con vitamina D o calcio, incluyendo multivitamínicos, así como glucocorticoides, anticonvulsivos o antirretrovirales. También se excluye a pacientes con condiciones médicas específicas como insuficiencia renal, enfermedad inflamatoria grave, enfermedad maligna activa, enfermedades óseas conocidas, enfermedades que cursan con malabsorción intestinal o insuficiencia hepática, asma, portadores al momento de la consulta de alguna patología infecciosa aguda o crónica. Tamaño de muestra: 25 pacientes

Variables del estudio: Dependientes: Nivel de Vitamina D sérica (25OHD). Independientes: circunferencia de cintura, cadera, ICC, presencia de acantosis nigricans y grado, niveles séricos de glucosa, insulina, Colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicéridos, HbA1C, HOMA-IR, Calcio, Fósforo, Fosfatasa Alcalina, ácido úrico.

Desarrollo del trabajo: Durante el periodo de septiembre a noviembre del 2021 durante la consulta de control de los pacientes con obesidad se recabaron los datos de género y edad así como variables antropométricas peso, talla, circunferencia de cintura y cadera, presencia y grado de acantosis nigricans, estas

fueron registradas en la hoja de recolección de datos. Se solicitaron exámenes de laboratorio en los que se incluirá química sanguínea (glucosa, creatinina, urea), insulina, hemoglobina glucosilada, perfil lipídico (colesterol total, HDL, VLDL, LDL, triglicéridos), ácido úrico, pruebas de metabolismo óseo (Calcio, fósforo, Fosfatasa alcalina) y niveles de 25 OHD como metabolito representativo de Vitamina D. Posteriormente se recabaron los resultados y se tomaron en cuenta los niveles establecidos para deficiencia, insuficiencia y suficiencia de vitamina D para categorizar a los pacientes en su respectivo grupo siendo esto capturado en la base de datos. El análisis de los datos realizó en el paquete estadístico de SPSS versión 24.0.

Resultados: Se analizaron a un total de 25 pacientes con presencia de obesidad pertenecientes a la consulta de endocrinología pediátrica de CMNO, entre 6 a 17 años y 11 meses de edad, con una edad media de 11.7 años. Se dividieron además los grupos en 3 grados de obesidad. Predomina el grado I de obesidad en el 60% de los pacientes recolectados, grado II en el 28% y grado III en el 12%.

No fue posible encontrar una correlación negativa entre la deficiencia de vitamina D y el valor de IMC ($r= 0.8$; $p = 0.34$). Se encontró que el 12% es deficiente, el 40% insuficiente y el 48% de la población estudiada presenta cantidad suficiente de esta vitamina. La media de vitamina D en el grupo de deficientes fue de 9.6 y desviación estándar de 1.95, de los insuficientes la media de 16.5 y desviación estándar de 1.6, de los suficientes la media fue de 25.7 y desviación estándar de 3.5. Al analizar los datos se obtiene que 2 pacientes presentan glucosa alterada en ayuno y 4 pacientes presentan alteración en HbA1c, 3 de ellos en rango de diabetes. No fue posible encontrar una correlación negativa entre la deficiencia de vitamina D y el valor de HOMA >3 ($r= 0.9$; $p = 0.25$). Se observó hipertrigliceridemia de forma general en el 72% de los pacientes. En relación al hallazgo de hiperuricemia solo fue identificada en 2 pacientes con grado 2 de obesidad. Se observó una correlación positiva entre vitamina D y ácido úrico. ($r=0.78$, $p=0.008$). No se observaron alteraciones en los niveles de calcio, en relación al fósforo y la fosfatasa alcalina, 2 pacientes en total presentaron elevación en estos valores.

Conclusiones: A pesar de que la muestra en este estudio fue de solo 25 pacientes, pone de relieve que sí existe disminución en los valores de vitamina D en más de la mitad de los pacientes evaluados en el hospital de pediatría de CMNO, concordante con los resultados de otras investigaciones realizadas con anterioridad en población adulta y pediátrica, aunque en menor proporción. Por otra parte no se encontró correlación entre niveles bajos de vitamina D e IMC y/o resistencia a la insulina. La principal alteración metabólica es la hipertrigliceridemia en los pacientes evaluados, sin tener mayor prevalencia en la hipovitaminosis D.

Se ha definido a la obesidad como la condición donde el exceso de tejido adiposo afecta de manera adversa la salud. Actualmente constituye un problema epidemiológico a nivel mundial dado que en los últimos años se ha producido un marcado incremento en su prevalencia dentro la población adulta e infantil, al grado que la OMS ha denominado a esta enfermedad “la epidemia y reto más difícil del nuevo siglo”. (1)

Se calcula que hay más de 250 millones de personas con obesidad en el mundo y el doble o triple con sobrepeso. Según la encuesta Nacional de Salud y Nutrición en Estados Unidos, hasta el año 2000 la prevalencia de sobrepeso y obesidad en escolares aumentó al doble y al triple en adolescentes, siendo los hispanos uno de los grupos con mayor predisposición (2). Datos de ensayos nacionales representativos de este grupo de población han mostrado un incremento en la presencia de sobrepeso, denotando que, en conjunto, los países latinoamericanos y del caribe guardan un mayor porcentaje de personas con exceso de peso en comparación con África o Asia. Si bien llama la atención que en todas estas áreas geográficas, la desnutrición continúa siendo un problema de salud pública en edades preescolares, varios países empiezan a experimentar una epidemia dual de infra y sobrenutrición. (3)

Es bien sabido que un niño con sobrepeso u obesidad que no es tratado persistirá con el problema hasta la vida adulta con el resultante aumento de morbimortalidad en la sociedad por enfermedades crónico-degenerativas como Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, Síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes, estados pro-inflamatorios, deficiencias nutricionales, alteraciones en la autoimagen corporal, entre otros (4); de ahí que este periodo de la vida es el más crítico para implementar medidas de detección, intervención y prevención de los estados de exceso de peso, en pro de asegurar mejores condiciones de vida en etapas posteriores de la vida (5).

EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD INFANTIL

Con base en el análisis de 450 ensayos transversales realizados en 144 países en vías de desarrollo, se encontró un incremento en la población infantil con exceso de peso desde 4.2 % en 1990 a 6.7% en el 2010. Si se mantienen las tendencias observadas desde 2000, los niveles mundiales de obesidad en la población infantil y adolescente superarán en 2022 a los de la insuficiencia ponderal moderada o grave en el mismo grupo de edad. A pesar de que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en países desarrollados es el doble que los países en desarrollo, (11.7% vs 6.1% respectivamente) la vasta mayoría de los niños afectados se localiza en estos últimos. (3)

México no sólo es una de las naciones con uno de los más altos índices de prevalencia de sobrepeso y obesidad, sino que además es uno de los países donde el aumento de estas condiciones se ha dado a mayor velocidad. Desde el año 2010, la OCDE reportó a nuestro país como el primer lugar mundial en obesidad infantil, correspondiendo esto con los reportes de la última ENSANUT del año 2012, donde uno de cada tres niños entre 5 y 19 años de edad presenta sobrepeso u obesidad (1), siendo más notoria la problemática en los estados del

Norte, probablemente por el rápido desarrollo económico debido a la migración y el mayor intercambio cultural con Estados Unidos, que orilla a la adopción de su modelo nutricional y de actividad física. Según los datos de la ENSANUT 2012, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en menores de 5 años ha registrado un ascenso a lo largo del tiempo de casi 2pp de 1988 a 2012, de 7.8 a 9.7 % respectivamente. Por su parte, para la población en edad escolar, la prevalencia nacional combinada aumentó de 26.9% a 34.4% en el mismo lapso de tiempo. Finalmente, dentro del mismo reporte, para la población adolescente de entre 12 y 19 años se calcula que hasta un 35% de la misma tiene exceso de peso, traduciéndose en que uno de cada 5 adolescentes tiene sobrepeso y uno de cada 10 obesidad. (6)

Existen ya resultados preliminares de la nueva ENSANUT 2016 en los que se observa que, si bien la tasa de aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad es menor respecto a años anteriores, ya sea por las campañas de concientización o la llegada al techo de prevalencia de poblaciones susceptibles, las cifras siguen siendo inaceptablemente altas, dadas las consecuencias que acarrea el exceso de peso y las implicaciones que tiene en la vida adulta el hecho de su aparición en la edad infantil y del adolescente (7)

DEFINICIÓN DEL SOBREPESO Y OBESIDAD

Al ser la obesidad una condición de exceso de adiposidad, los indicadores idóneos para identificarla deben ser aquellos que cuantifiquen la magnitud del tejido graso. Uno de los índices más accesibles y prácticos para establecer la presencia de sobrepeso y obesidad en mayores de dos años, con una correlación positiva con la adiposidad corporal es el índice de masa corporal (IMC) que se obtiene de dividir el peso en Kilogramos sobre la talla en metros al cuadrado. Éste, además de obtenerse fácilmente, se correlaciona con el indicador de peso para la talla, el porcentaje de grasa corporal, el IMC esperado en la edad adulta y factores de riesgo para enfermedad cardiometabólica; su asociación con la estatura es débil, identifica correctamente a los individuos con mayor adiposidad en el extremo superior de la distribución y es el más usado en estudios epidemiológicos a gran escala. (4) (5)

Los criterios diagnósticos para el sobrepeso y obesidad infantil siempre han sido objeto de debate; entre las herramientas de evaluación más aceptadas se mencionan:

-Las tablas percentilares del NCHS de 1977, que incluyen a niños estadounidenses de diferentes etnias entre 2 a 20 años, fijando como puntos de corte un IMC entre las percentilas 85-94 de edad y sexo para sobrepeso, y por arriba de la percentila 95 para obesidad (3).

-De acuerdo al centro de control de enfermedades (CDC) de Estados Unidos, se define Sobrepeso en niños y adolescentes al IMC entre los percentiles 85 y 94 y obesidad si este es igual o mayor al percentil 95 para la edad y sexo. Para definir obesidad extrema se utiliza el percentil 99 (que corresponde a un IMC entre 30 y 32 Kg/m² en niños de 10 a 12 años y mayor o igual a 34 Kg/m² en aquellos de 12 a 14 años). (5)

- Un niño <2 años de edad será diagnosticado como obeso si el peso específico por sexo para la longitud en decúbito es mayor a la percentil 97.7 en las tablas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ya que los grupos pediátricos de EE. UU. e internacionales aceptan este método como válido.(5)

Sin un consenso definitivo para determinar sobrepeso y obesidad respecto a sexo y edad, la mayoría de los estudios ha utilizado la clasificación por percentilas para índice de masa corporal propuestas por el CDC. (3)

Otro elemento utilizado para evaluar la gravedad del sobrepeso y obesidad en los pacientes es la circunferencia de cintura (CC), parámetro que correlaciona positivamente con el grado de adiposidad abdominal cuando se compara con el estándar de oro que es la resonancia magnética. La CC, que se obtiene la medición del perímetro abdominal a nivel del punto medio entre ambos bordes superiores laterales de la cresta ilíaca, es el índice que refleja el mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiometabólica, pues es el acumulo de grasa troncal la más asociada a comorbilidades como el síndrome metabólico y otros procesos inflamatorios acompañantes (5).

LA OBESIDAD EN EDAD INFANTIL

La obesidad suele iniciarse en la infancia y adolescencia por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético, participando factores genéticos y ambientales que determinan un trastorno metabólico que conduce a la acumulación excesiva de grasa corporal para el valor esperado de acuerdo a sexo, talla y edad. (5)

La etiología se considera multifactorial, sin embargo, la genética (familiares en primer y segundo grado con DM2, obesidad, HTA, dislipidemias) juega un papel primario junto con el ambiente intrauterino y las condiciones nutricionales adversas, llamadas en conjunto “Programación”, donde se relaciona, por ejemplo, el peso bajo o peso alto para la edad gestacional como situaciones de riesgo para obesidad y síndrome metabólico. Existen otras situaciones que continúan en estudio como factores de riesgo entre ellos, la ausencia de lactancia materna, la lactancia mixta, la ablactación temprana y el rápido incremento de peso en los primeros dos años de la infancia. (8)

Con respecto al estilo de vida, hay situaciones que se relacionan con la obesidad y las enfermedades crónicas degenerativas no transmisibles, como la vida sedentaria, favorecida en niños y adolescentes por pasar largas horas ante la televisión, computadora o juegos de video; comidas fuera de casa, comida chatarra y comida rápida; ingesta elevada de bebidas azucaradas carbonatadas. Todos estos factores pueden adicionarse a un mismo individuo con probable predisposición genética y potencializar la probabilidad de desarrollar el acúmulo patológico de tejido graso. (1)

En cuanto al gasto calórico, los niños y adolescentes no juegan en espacios abiertos, debido a al reducido lugar de vivienda y la inseguridad del entorno, volviéndose a la televisión, videojuegos y computadora, actividades a las

cuales pueden dedicar hasta más de 4 horas, con el consecuente aumento de calorías por inactividad (1).

IMPLICACIONES DE LA OBESIDAD EN LA EDAD PEDIÁTRICA

La obesidad durante la infancia tiene importantes implicaciones a corto, mediano y largo plazo, desde la afección de la presión arterial, metabolismo de lípidos y carbohidratos en forma aguda, hasta el riesgo de permanecer obesos en la edad adulta aumentando la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares, enfermedades derivadas de la diabetes y de estados proinflamatorios. (4) Para una mejor comprensión de estas alteraciones, se han dividido las complicaciones asociadas al exceso de peso en:

-Inmediatas: Con el simple hecho de presentar sobrepeso, se observa un incremento de las alteraciones ortopédicas como el pie plano y el desplazamiento de la epífisis femoral; mayor resistencia a la insulina, incremento en la cifra de andrógenos con las consecuentes alteraciones menstruales en adolescentes; autoimagen deteriorada y otras alteraciones psicológicas; alteraciones de los lípidos como aumento de colesterol, lipoproteínas de baja densidad, y triglicéridos, deficiencia asociada de Vitamina D, sin mencionar el aumento de días hospitalización y mortalidad en terapia intensiva en caso de enfermedad crítica intercurrente. (4)

-Mediatas: En un lapso de 2 a 4 años, posterior al inicio de la obesidad, se incrementa el riesgo de presentar alteraciones del crecimiento y la talla, curvado de la tibia y el consecuente trastorno de la marcha; riesgo de hipertensión arterial (10 veces más), hipercolesterolemia (2.4 veces más), lipoproteína de baja densidad alta (tres veces más) y lipoproteínas de alta densidad bajas. (4)

-Tardías: Si la obesidad persiste hasta la edad adulta, además del agravamiento de las complicaciones mediatas, se aumenta la incidencia de enfermedades coronarias, hipertensión vascular, enfermedad renal vascular, artritis, y ciertas neoplasias que elevan la mortalidad en la edad adulta. (4)

Estudios de Cohorte han demostrado que un IMC indicativo de sobrepeso u obesidad entre los 7 y 13 años de edad incrementa el riesgo de presentar enfermedades coronarias, glucosa alterada en ayuno, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y dislipidemias en la edad adulta. Se cuenta con una cohorte a 25 años reportada por Morrison que refleja el riesgo incrementado a 9.4 veces de padecer síndrome metabólico en la edad adulta cuando el individuo ha experimentado tal condición en la edad pediátrica y 11.5 veces de diabetes entre quienes manifestaron el síndrome en la infancia. (5)

Dentro de la evaluación de un niño con obesidad, las pruebas de laboratorio requeridas no están estandarizadas. Algunas escuelas sugieren la realización de un perfil de carbohidratos y lípidos con el fin de evaluar comorbilidades comunes; otros sugieren realizar la evaluación de laboratorio sólo en casos con posibilidad de alterar el curso de tratamiento. Finalmente, las pruebas más

sugeridas para niños con IMC mayor al percentil 95 deben incluir glucemia e insulina en ayunas, Hemoglobina glucosilada, perfil lipídico (colesterol total y HDL, triglicéridos/ y ALT sérica descartando las principales comorbilidades acompañantes. (5)

Si bien, dentro de la fisiopatología de la obesidad, la disminución de niveles de Vitamina D es característica, no se ha establecido completamente el riesgo de esta condición en todas las poblaciones de niños con obesidad para justificar la revisión de rutina; sin embargo, el descubrimiento de un mayor número de funciones relacionadas a esta Vitamina y comorbilidades asociadas a su deficiencia pudiesen cambiar este enfoque. (5)

Dado que la deficiencia de vitamina D está relacionada con la adiposidad visceral; podría usarse como un biomarcador de un estado dismetabólico (enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial) relacionado con la adiposidad visceral .(8)

METABOLISMO DE LA VITAMINA D

Las principales formas de Vitamina D (calciferol) son: Vitamina D2 (Ergocalciferol) y Vitamina D3 (Colecalciferol), ambas producidas por fotólisis dérmica a partir de precursores de esteroides naturales. La primera es la principal forma disponible para propósitos farmacéuticos y complementos de la dieta; por su parte, la vitamina D3 se produce a partir del 7- Dehidrocolesterol, un precursor del colesterol que se encuentra en alta concentración en la piel. (9)

Aunque con procesamiento diferente, los metabolitos activos de ambas formas tienen actividad biológica equivalente. Dado que la Vitamina D puede formarse *in vivo* (epidermis) en presencia de cantidades adecuadas de luz UV, se considera de manera más adecuada una hormona o prohormona que una vitamina. (9).

La producción dérmica de Vitamina D se da principalmente en las capas profundas de la epidermis, requiriendo un espectro de luz ultravioleta entre 280-320 nm para realizar la ruptura del anillo B del 7-dihidrocolesterol y posteriormente convertirse por isomerización térmica a vitamina D3. El grado de pigmentación de la piel, edad e intensidad de exposición afectan el tiempo que se requiere para alcanzar la concentración máxima de previtamina D3. La exposición breve a la luz solar causa liberación prolongada de Vitamina D3 desde la piel debido a la conversión lenta de preD3 en D3; a pesar de esto, la exposición prolongada no es tóxica en este sentido por la conversión a metabolitos inactivos lumisterol y taquiserol. (7)

En cuanto a la dieta, las fuentes de vitamina D guardan importancia puesto que la sola exposición solar puede ser insuficiente para una producción adecuada. Los alimentos con mayor contenido de Vitamina D son los productos lácteos enriquecidos, el ergosterol de las plantas y hongos radiados al sol y principalmente el aceite e hígado de pescado junto con el huevo de gallina. Al ser ingerida, la vitamina D2 se absorbe en el intestino delgado con ayuda de las sales biliares y pasa hacia la linfa embebida en los quilomicrones, salvo una pequeña cantidad

que se absorbe directamente al sistema porta, donde es captada rápidamente por el hígado. (9) (10)

Para adoptar actividad biológica, la vitamina D debe completar un proceso metabólico más extenso. El hígado es el principal órgano que transforma la vitamina D hacia su forma circulante principal: la 25(OH)D; ésta posteriormente, es transportada a otros tejidos, predominantemente riñón, para convertirse mediante la acción de 1 α -hidroxilasa del túbulo proximal en los productos finales 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) y 24,25(OH)₂D. (9)

Los metabolitos de la vitamina D, por su naturaleza lipófila, se transportan en la sangre unidos a la proteína ligadora de Vitamina D (DBP) en un 85% y a albúmina en el 15% restante. La DBP se encuentra en una concentración 50 veces mayor a los metabolitos que acarrea y se disminuye en la enfermedad hepática y el síndrome nefrótico, sin ser afectada por los estados de deficiencia o exceso de vitamina D. Tiene una afinidad 30 veces mayor a la 25OHD que a la forma dihidroxilada y esta característica es la que mantiene cifras muy bajas de hormona libre y biológicamente activa (0.03% y 0.4% para 25OHD y 1,25 OHD respectivamente) (9) (11).

Para sus múltiples efectos, la 1,25(OH)₂D requiere una estricta regulación a través de una serie de procesos de retroalimentación positiva y negativa, resultantes en cambios de la expresión de las enzimas hidroxilasas, con el fin de aumentar o disminuir las concentraciones de 1,25 (OH)₂D, según el estado fisiológico. (9)

Específicamente, los niveles bajos de Calcio inducen un aumento de la actividad de la 1- α hidroxilasa, aumentando su transcripción. Para regular este ciclo, la misma 1,25 OH₂D suprime la producción de Paratohormona (PTH) por regulación de su transcripción, virando negativamente a la 1- α hidroxilasa, con tal de evitar la hipercalcemia. Además de PTH, otras hormonas y factores que ejercen regulación endocrina sobre la actividad de la 1^a hidroxilasa son los estrógenos, Calcitonina, Prolactina, Hormona del Crecimiento, Insulina, Factor de crecimiento parecido a la Insulina tipo I y el factor de crecimiento derivado de fibroblastos 23, este último con efecto inhibitor. (11)

FUNCIONES DE LA VITAMINA D

Casi todos los procesos celulares regulados por la 1,25(OH)₂D involucran al llamado receptor de vitamina D (VDR), proteína de 59 KDa que comparte homología estructural y funcional con una clase grande de receptores de hormona nuclear, entre ellos receptores de hormona esteroide, receptores de hormona tiroidea, receptores de ácido retinoico, y retinoide X, así como receptores de metabolitos endógenos. (9)

Este VDR está presente en gran número de tejidos, por la naturaleza del mismo, se afirma que la Vitamina D ejerce su efecto mediante mecanismos genómicos y no genómicos. Dentro de los primeros se han mencionado la regulación de la diferenciación osteoclastica, regulación de funciones de células de la inmunidad innata, degradación de xenobióticos, diferenciación de queratinocitos, desarrollo de folículos pilosos, integridad barreras mucosas, el control del ciclo celular en adipocitos, miocardiocitos y músculo liso vascular. (9)

Por su parte, las acciones no genómicas más conocidas consisten en la absorción intestinal rápida de Calcio, secreción de insulina por células B pancreáticas, apertura de canales de calcio y cloro dependientes de osteoblastos y la migración rápida de células endoteliales (11).

ACCIONES CLÁSICAS DE LA VITAMINA D.

El mantenimiento de los niveles de calcio sérico dentro de un estrecho margen (9 a 10.5 mg/dL) es indispensable para funciones esenciales como la contracción muscular esquelética y cardíaca, la transmisión de los impulsos nerviosos, la función de numerosas enzimas y la coagulación sanguínea. (VITD ENSANUT) Para ejercer esta delicada función, la 1,25 OH₂D será el componente esencial de las interacciones entre el hueso, glándula paratiroides, intestino y riñón, estabilizando los niveles de calcio sérico mientras mantiene la integridad esquelética. (11)

En el intestino delgado, La Vitamina D incrementa la absorción de Calcio y Fósforo por mecanismos de transporte activo aumentando el número de canales tipo canales TRPV6 y 5 y proteína cotransportadora de Sodio/Fosfato tipo 2. Esta acción es tan fundamental que en estados de deficiencia, sólo se absorbe el 10-15% de Calcio y el 60% de fósforo ingeridos. (11)

En las paratiroides ejerce un potente efecto modulador, pues se ha observado que en la deficiencia de Vitamina D hay hiperplasia paratiroidea con mayor síntesis y secreción de PTH. La administración de Vitamina D es capaz de revertir estos estados (9)

En el riñón el efecto más importante de la Vitamina D es la regulación de su propia homeostasis a través de la supresión de la 1 a hidroxilasa y la inducción de la 24 hidroxilasa; por otro lado, aumenta la reabsorción tubular de Calcio al estimular la expresión de Calbindina y acelerar el transporte Cálcico en el túbulo distal inducido por la PTH, mediado principalmente por el TRPV5. (11)

A nivel esquelético, tiene un papel crucial en la regulación de la formación y resorción del hueso, pues la deficiencia se ha relacionado con la desmineralización de los mismos. Los mecanismos por los cuales la 1,25 OH₂D regula la homeostasis ósea permanecen inciertos. Básicamente la acción mejor establecida de la 1,25 OH₂D es estimular la resorción, acompañándose de un incremento del número y actividad de osteoclastos y síntesis disminuida de colágeno. El aumento del número de osteoclastos y su actividad están mediados por la producción en los osteoblastos de una proteína de membrana llamada receptor activador del ligando del factor nuclear Kappa-B (RANKL) que actúa sobre su receptor en osteoclastos y sus precursores. La 1,25(OH)₂D es una de varias hormonas que estimulan la producción de RANKL. (9) (11)

La 1,25OH₂D es esencial para el crecimiento, desarrollo y mantenimiento del esqueleto mineralizado, pues además de lo anterior, en etapas tempranas, promueve la diferenciación de osteoblastos, la producción de colágeno y la actividad de la fosfatasa alcalina, así como la producción de osteocalcina. (11)

ACCIONES NO CLÁSICAS DE LA VITAMINA D

Como se mencionó anteriormente, la presencia de VDR y 1- α hidroxilasa en gran parte de las células del organismo tanto normales como tumorales, hace que la importancia de la vitamina D sobrepase los confines de lo estrictamente óseo para convertirse en un actor fundamental para el mantenimiento de la salud. Algunas de las principales acciones donde se ha involucrado a 1,25(OH) $_2$ D son:

Regulación de las células B pancreáticas:

Desde hace varios años se han identificado asociaciones entre el estatus de Vitamina D y la diabetes. En los años 80, se mostró que en conejos, los estados de deficiencia se asociaron a disminución de la secreción pancreática de insulina. Esto se reforzó por el descubrimiento del receptor VDR y proteína de unión a la vitamina D en las células B, mediante las cuales modula la expresión de Calbindina, proteína mediadora del flujo intracelular de Calcio, responsable de la liberación de insulina. (11)

El déficit de Vitamina D es reconocido como factor asociado al riesgo de Diabetes Mellitus tipo 1, específicamente en niños y adolescentes, en los que se encontró menor concentración al momento del diagnóstico en comparación con sus controles normales. En humanos, diferentes estudios muestran que el incremento en la ingesta de vitamina D tempranamente puede reducir el riesgo de esta enfermedad. Un ejemplo es el trabajo de Hyppönen y cols. Mediante una cohorte de 10.366 niños en Finlandia, país con alta prevalencia de DM1 a nivel mundial, en la que se encontró que aquellos pacientes que habían tomado Vitamina D (2000 UI/día) desde el nacimiento (50 ug/día) tuvieron un riesgo significativamente menor de desarrollar DM1 comparados con los que consumieron menos de esta cantidad. (11)

La relación clínica entre los niveles de Vitamina D y la DM2 se ha corroborado por múltiples estudios. Pittas y cols. Evaluaron 83779 mujeres sin antecedente de diabetes, enfermedad cardiovascular ni cáncer, haciéndoles seguimiento por 20 años, encontrando un riesgo relativo para DM2 de 0.87 (IC 95% 0.75-1) cuando se comparaban las de más alta ingesta vs. las de menor ingesta de suplementos de Vitamina D. Al evaluar diferentes aportes con Calcio y Vitamina D, se encontró que la ingesta diaria de >1200 mg de Ca y > 800 UI de Vitamina D, se reduce el riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2 en un 33% en comparación con la ingesta de 600 mg de Calcio y 400 UI de Vitamina D. (11)

Enfermedades cardiovasculares:

Diversos estudios han mostrado que los niveles circulantes de Vitamina D podrían estar relacionados con los niveles de presión arterial y el riesgo cardiovascular. En forma fisiológica, la vitamina D fisiológicamente reduce la inflamación asociada a la aterosclerosis, dado su control sobre varias metaloproteinasas involucradas en la calcificación vascular, mejora la función endotelial y atenúa la hipertrofia de los cardiomiocitos estimulada por endotelina; reduce la expresión del gen de la renina y por ende la activación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, modulando su actividad. (11)

Estudios recientes de cohorte han demostrado la asociación inversa entre los niveles de Vitamina D y el riesgo de enfermedades cardiovasculares, Como en el HPFS donde los niveles de 25OHD <15 ng/ml se relacionan con un aumento de

riesgo de infarto agudo de miocardio en 2.4 veces (RR 2.4; IC 95% 1.35-3.84). En las cohortes de Framingham, luego de un seguimiento a 5 años, se encontró que niveles <10 ng/ml confiere un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de 1.8 (IC 95% 1.05-3.08) en comparación con valores de >15 ng/ml, inclusive después de ajustar por factores de riesgo como sexo, hipertensión edad diabetes, dislipidemia, tabaquismo y obesidad. (11)

Cáncer:

El primer indicio que sugirió la relación de la vitamina D con el cáncer fue reportado desde principios de la década de los 80, al observar que las células leucémicas, tanto murinas como humanas, expresaban VDR y al exponerse a 1,25OH₂D se reducía su actividad proliferativa y se promovía su diferenciación hacia macrófagos normales. Estos hallazgos fueron también encontrados a nivel de colon, próstata y células de Melanoma.

Datos de estudios in vitro revelan que la 1,25OHD ejerce efecto de anti proliferativo, pro diferenciación, pro apoptótico, efecto antiinflamatorio y angio inhibitorio en varias poblaciones tumorales, haciendo que las células malignas permanezcan en fases G₀/G₁, o bien induciendo su transformación en tipos más maduros y menos agresivos. (11)

Sistema inmune

Esta relación se sospechó por la mayor tasa de infecciones en pacientes con raquitismo. La vitamina D estimula la diferenciación de los precursores monocíticos hacia macrófagos maduros. Inclusive, se ha demostrado que los macrófagos humanos son capaces de sintetizar 1,25OHD cuando se estimulan con interferón gama. Por otro lado, la vitamina D tiene capacidad de inducir la expresión de catelicidina, péptido antimicrobiano en bronquios, queratinocitos y diferentes células epiteliales, incluyendo las gastrointestinales y genitourinarias, colaborando así a la integridad de las barreras mucosas. (11)

Finalmente, tiene función inhibitoria sobre la expresión de citocinas TH1 (IL-2, INF γ , TNF) e induce las TH2 (IL-5, IL-4, IL-10), ejerciendo cierto efecto modulador en las respuestas autoinmunes. Promueve además la diferenciación de Linfocitos T reguladores CD4 y CD 25, productores de IL-10, promotora de tolerancia a autoantígenos y por tanto, elemento clave en el estudio y esclarecimiento de mecanismos autoinmunes y de prevención de rechazo de trasplantes (11)

MONITORIZACIÓN DE VITAMINA D

Para la evaluación del suplemento dérmico y dietético de la Vitamina D en el organismo, se ha considerado a la 25OHD como el metabolito de referencia, gracias a su vida media mayor de 2 a 3 semanas, comparada con la forma dihidroxilada que cuenta sólo con 6 horas de vida media y que por su metabolismo acelerado en estados de deficiencia, no es capaz de reflejar en forma real los niveles circulantes de la hormona. (12)

Por muchos años, los niveles circulantes de vitamina D clasificados como deficiencia estuvieron basados en las concentraciones séricas asociadas a raquitismo; sin embargo, considerando la compleja relación de la Vitamina D con la fisiología ósea, se optó la clasificación conforme aquellos niveles que reflejen un aumento compensatorio de hormona Paratiroidea. (11)

Aunque existen diferentes puntos de corte para clasificar los niveles séricos de 25 OHD, estos estándares son consistentes con las recomendaciones del Consenso Global de 2016, que son similares a las recomendaciones de 2011 de la Pediatric Endocrine Society (13):

- **Suficiencia de vitamina D** - 20 a 100 ng / mL (50 a 250 nmol / L)
- **Insuficiencia de vitamina D** : 12 a 20 ng / mL (30 a 50 nmol / L)
- **Deficiencia de vitamina D** - <12 ng / mL (<30 nmol / L)

Es importante aclarar que los términos deficiencia o insuficiencia no necesariamente connotan una enfermedad clínica manifiesta pero implican un riesgo mayor de comorbilidades a largo plazo (Alzheimer, esquizofrenia, depresión disfunción cognitiva, infecciones respiratorias, asma, DM, síndrome metabólico, osteoporosis, osteomalacia raquitismo, cáncer autoinmunidad). (13)

Las recomendaciones actuales de ingesta diaria de Vitamina D según el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM) son de 400 UI/día para menores de 1 año, 600 UI/día para 1-70 años y de 800 para mayores de esta edad. Sin embargo, hay una evidencia creciente de que la ingesta de Vitamina D por encima de estas recomendaciones podría brindar mejores resultados en la salud, (8.) Para asegurar los beneficios no esqueléticos (cáncer, enfermedades autoinmunes, Diabetes Mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares e infecciosas) se desconocen las dosis aunque los estudios epidemiológicos sugieren mantener concentraciones mayores de 30 ng/mL (75 nmol/L), para esto pueden requerirse por lo menos 1,500 a 2,000 UI/día.¹¹ Así mismo, sugieren que los niños y los adultos obesos, y los niños y los adultos en tratamiento con anticonvulsivantes, glucocorticoides, antimicóticos y durante el tratamiento para el SIDA pueden requerir dosis más altas de dos a tres veces más de las dosis recomendadas de vitamina D para mantener concentraciones adecuadas. (14).

Conforme a esto, un estudio realizado por Brinkmann y cols. en niños Chilenos con sobrepeso obtuvo como resultado que estos presentaban menores concentraciones de 25OHD circulante que los niños eutróficos. Aunado, reportaron la menor alza de 25OHD posterior a la suplementación de VD en comparación con los niños eutróficos, con un requerimiento de 32% mayor de dosis de Vitamina D3 para lograr la misma concentración sérica final. (15)

RELACIÓN OBESIDAD Y NIVELES DE VITAMINA D

Al convertirse la obesidad en uno de los mayores problemas de la sociedad actual, el objetivo primordial de los servicios de salud es reducir los factores de

riesgo para las enfermedades relacionadas a ella, llámese hipertensión arterial, apnea del sueño, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, disfunción tiroidea, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de ovarios poliquísticos y deficiencia de vitamina D entre otras. (8)

En recientes fechas, la deficiencia de vitamina D ha cobrado gran interés, debido a los múltiples efectos pleiotrópicos de esta prehormona y la relación de su inadecuado nivel en niños y adolescentes, con la aparición en el adulto de osteoartritis y osteoporosis, además de riesgo incrementado temprano para enfermedades crónico-degenerativas. (17)

Diversos estudios han reportado que independientemente al grupo de edad, los individuos obesos presentan un 35% más prevalencia de deficiencia de Vitamina D comparado con individuos eutróficos.

Hoy en día, la dilución volumétrica de vitamina D es el mecanismo más probable de la relación inversa, entre los niveles séricos de vitamina D y el IMC. A pesar de que los sujetos obesos y delgados tienen cantidades similares de vitamina D, en personas con sobrepeso y obesidad, la vitamina D se distribuye en un volumen mayor, lo que hace que las concentraciones séricas sean más bajas. (17)

Es decir, la 25OHD se distribuye predominantemente en el suero, los músculos, la grasa y el hígado, compartimentos que aumentan en la obesidad. La explicación de esto podría encontrarse en el hecho de que la variación estacional tiene un gran impacto en la diferencia de la concentración sérica de 25OHD entre el peso normal y grupos obesos. Según Bolland et al., la diferencia es mayor en verano, porque el aumento en los niveles séricos de 25OHD debido a la exposición a la luz solar, es menor en personas obesas en comparación con los niveles normales de grupos con peso normal debido a la distribución en compartimentos distintos del suero. (15)

Carelli y col. midieron la concentración de vitamina D en plasma y tejido adiposo omental y subcutáneo tanto en individuos obesos como en un grupo control, y encontraron que la relación entre vitamina D en plasma y las concentraciones en compartimentos como la grasa subcutánea y omental fue similar entre ambos grupos y que el patrón de distribución de vitamina D entre esos dos tejidos grasos también eran similares, lo que indica que el tejido adiposo actúa como un reservorio de vitamina D. Sin embargo, si la dilución volumétrica es la principal causa de niveles bajos de 25OHD en personas obesas, esto sugiere que la pérdida de peso aumentaría, en consecuencia, los niveles séricos de vitamina D. Sin embargo, los estudios de pérdida de peso muestran resultados inconsistentes. (17)

Otra teoría propuesta es que los obesos se exponen en forma menos frecuente a la luz solar o buscan usar ropa que cubre más superficie corporal, interviniendo con la producción dérmica, sin embargo, con base a un estudio de Wortsman, en que reportó que después de una adecuada exposición solar, la concentración de 25(OH)D fue de todos modos 53% menor en los obesos que en pacientes eutróficos, esta explicación resulta insuficiente. (12)

Múltiples estudios han mostrado que la obesidad determina menores niveles circulantes de 25 OHD en niños y adultos, asimismo al realizar suplementación de Vitamina D en niños y adultos obesos se ha observado una menor alza de las concentraciones de 25 OHD al compararlo con sujetos no obesos, requiriendo incluso suplementar con un 40% más a personas con obesidad. (16)

La biodisponibilidad de 25OHD se refiere a la cantidad de hormona circulante no unida a proteína transportadora. Recientemente se ha observado que la medición de esta fracción hormona libre evalúa en mejor medida la suficiencia de vitamina D en comparación con la determinación de concentración total, manteniendo también una mejor correlación con el estado del metabolismo mineral. (16)

En un estudio realizado por Giudice sobre la biodisponibilidad de la Vitamina D en niños obesos, se observó un nivel de 25OHD total menor en comparación con los controles no obesos, con una correlación inversa entre el score Z del IMC con la cantidad total de hormona, así como de la 25OHD total y la grasa abdominal. (16)

La reducción de la 25OHD total que se observa en niños obesos se balancea en forma paralela con la reducción de proteína fijadora de vitamina D, aumentando al menos momentáneamente la cantidad de hormona biodisponible, protegiendo al individuo ante la baja de Vitamina D total al menos en etapas iniciales. Es así que la 25OHD biodisponible no fue diferente entre los niños obesos y no obesos, y no se delimitó alguna correlación inversa como en el caso de la hormona total. (16)

Otro posible mecanismo para niveles inferiores de 25OHD es la alteración de la 25-hidroxilación hepática. Targher et al. informó que la 25-hidroxilación está alterada en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico, una condición que es muy común en la obesidad. Además, encontraron que las concentraciones séricas de 25OHD disminuidas están estrechamente relacionadas con la gravedad de la esteatosis, inflamación y necrosis hepática comprobada histológicamente. Sin embargo, recientemente la enfermedad de hígado graso no alcohólico se ha convertido en la forma más común de enfermedad hepática crónica y, en consecuencia, la principal causa de cirrosis hepática. Dado que está fuertemente asociado con obesidad y síndrome metabólico, se necesitan grandes ensayos aleatorizados controlados con placebo para confirmar la relación entre esta condición y la baja 25OHD y evaluar el posible efecto positivo de la suplementación de la vitamina D. (18)

Además, se realizó un estudio para dilucidar si los niveles séricos bajos de vitamina D en las personas obesas podrían deberse a una alteración del metabolismo de la vitamina D en el tejido adiposo. En este, se demostró que existe una diferencia en la expresión génica en las enzimas metabolizadoras de vitamina D entre personas con peso normal y obesas, lo que sugiere que el tejido adiposo podría estar involucrado en el metabolismo de la vitamina D y no solo almacena de forma pasiva nutrientes solubles en grasa. De hecho, se encontró

una disminución del 71% ($p < 0,0001$) en la expresión del gen del citocromo P450 2J2, que codifica la enzima 25-hidroxilasa, y una disminución del 49% ($p < 0,05$) en la expresión de citocromo P450 27B1, que codifica la enzima 1 α -hidroxilasa en el tejido adiposo subcutáneo del grupo con obesidad en comparación con sujetos delgados. (18)

Dado que estas enzimas juegan un papel en pasos particulares de la hidroxilación o en la conversión de prohormonas en forma bioactiva, la observación de una disminución en la codificación de genes para ellos implicaría un déficit de la forma bioactiva de vitamina D y un efecto reducido en el cuerpo. Además, la diferencia en la expresión del citocromo P450 24A1, que codifica la enzima responsable de la inactivación de 1,25OH₂D (una forma bioactiva), no se observó entre los grupos de obesidad y de peso normal. Sin embargo, después de la pérdida de peso, la expresión de este gen fue aumentado en un 79%. Esta regulación al alza de los genes que inactivan la vitamina D después de la pérdida de peso y la regulación a la baja de genes bioactivadores en la obesidad puede sugerir la participación del tejido adiposo en el metabolismo de la vitamina D. Además, estos hallazgos contrarios representan un fenómeno desconcertante y requieren más investigación sobre si las diferencias de expresión génica conducen a un metabolismo alterado de vitamina D, y si eso resulta cierto, si en realidad, el metabolismo de esta vitamina podría afectar los niveles circulantes de 25OHD.(18)

En varios estudios epidemiológicos, la masa total de tejido adiposo tiene una relación inversa con las concentraciones en el suero de 25(OH)D₃ y se correlaciona positivamente con la concentración de la paratohormona. Una concentración de PTH mayor y una disminución de 25OHD y 1,25OH₂D puede incrementar el calcio intracelular en los adipocitos que, a su vez, estimulan la lipogénesis y ello predispone a la ganancia de peso. (14)

Con base en lo anterior, se ha propuesto que la deficiencia de vitamina D podría contribuir a la obesidad o ser consecuencia de la misma, si bien la segunda aseveración parece ser la correcta. (14)

La relación de la Deficiencia de Vitamina D y síndrome metabólico es también bien conocida. La 1.25(OH)₂D no sólo aumenta y mejora la función de las células beta, sino que mejora la sensibilidad de la insulina en las células diana (hígado, músculo esquelético y tejido adiposo). En los estudios del Sistema Nacional de Salud y Nutrición (NHANES), en un gran diseño transversal, se demostró una correlación inversa entre la 25(OH)D y la incidencia de diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina.(11)

El hiperparatiroidismo secundario a deficiencia de vitamina D en los pacientes con obesidad se ve implicado en el desarrollo de diabetes tipo 2, ya que las concentraciones elevadas de PTH asociado al estado proinflamatorio *per se* que implica la obesidad, se han asociado a intolerancia a la glucosa y complicaciones cardiovasculares. (14)

Investigaciones recientes han sugerido que mejorar los niveles de vitamina D en individuos con pobre o marginal estado de la hormona puede tener beneficios significativos en la salud, incluyendo aquellos relativos a la obesidad.

Los estudios epidemiológicos en adultos muestran que los aportes reducidos de vitamina D se asocian con una prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 (19).

El caso en la adolescencia es especial, puesto que la Vitamina D requiere incrementarse debido a la mayor demanda metabólica del hueso; sin embargo, paradójicamente, el riesgo de niveles subóptimos de 25(OH)D en la pubertad es mayor por el incremento fisiológico en la masa grasa (19). Ligado a esto, en comparación a edades más tempranas, en la transición entre los estadios I y II de Tanner, los niños experimentan un incremento en la insulina de ayuno y en la resistencia a la insulina (HOMA-IR), junto a un mayor índice de adiposidad, incrementándose hasta 2-3 veces el riesgo de hipovitaminosis D incluso al ajustar variables como género, edad, estación del año, etc. (20)

Tal como indica el Estudio de Cediell y cols. Donde niños con mayor índice de adiposidad previo al inicio de la pubertad presentaron un OR de 2.7 para presentar niveles subóptimos de 25OHD al pasar al Estadio II de Tanner. Estos mismos pacientes tuvieron además un mayor HOMAIR comparado con sus contrapartes de normopeso, expresando pues la mayor resistencia a la insulina asociada a la obesidad y deficiencia de Vitamina D (20).

ANTECEDENTES

De acuerdo a los reportes de la última ENSANUT del año 2012, uno de cada tres niños entre 5 y 19 años de edad presenta sobrepeso u obesidad (1).

El aumento de la prevalencia de obesidad en la infancia aunada a la deficiencia de Vitamina D y los efectos deletéreos que esta asociación causa, ha originado el interés y realización de algunos estudios en este tópico.

En el año 2012, Radhakishum et. al realizaron un estudio retrospectivo acerca de los datos de niños europeos de entre 6 a 18 años de edad provenientes de distintas etnias tratados en la clínica de obesidad del Hospital Slotervant de Amsterdam. Se realizaron medidas antropométricas, curva de tolerancia a la glucosa, niveles de lípidos y niveles circulantes de 25OHD, considerando insuficiencia de esta última a una concentración sérica entre 37.5- 50 nmol/L y deficiencia a una cifra menor de 37.5nmol/L. De los 387 niños se encontró que sólo el 12% del total tenía niveles adecuados de Vitamina D sérica, mientras que 24.5% se reportaba con insuficiencia de Vitamina D y un 57% con cifras correspondientes a deficiencia, siendo que los niños con obesidad mostraron la mayor prevalencia de niveles bajos de Vitamina D (85%) en comparación a los niños con peso normal(20%). (21)

Cabe mencionar que no hubo un efecto del estatus de Vitamina D sobre los componentes del síndrome metabólico en este estudio. Otras variables como Sexo, Edad, coloración de la Piel y época del año no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa en este estudio para los niveles de Vitamina D. (21)

Por su parte Dura-Travé et al. Realizaron un estudio transversal en la unidad de endocrinología pediátrica del complejo hospitalario de Navarra, España, de Enero a Diciembre de 2014 para determinar el estado de concentración de Vitamina D y bioquímica fosfocálcica en pacientes categorizados según su índice de masa corporal, en peso normal, sobrepeso y obesidad. Se definió la deficiencia como un nivel por debajo de 20 ng/ml (50nmol/L) insuficiencia a un nivel de entre 20-30 ng/ml (50-75nmol/L) y suficiencia por arriba de 30 ng/ml (75 nmol/L). (22)

Los niveles de Vitamina D fueron significativamente más altos en los grupos de peso normal y sobrepeso, mientras que los niveles de PTH fueron mayores en el grupo de obesidad y obesidad severa. No hubo una gran diferencia entre los tres grupos en cuanto a niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. La hipovitaminosis D fue mayor en los grupos de obesidad severa (81%) y obesidad (62%) mientras que fue menos en los de sobrepeso (55%) y peso normal (58.1%), concluyendo una correlación inversa entre los niveles de Vitamina D con IMC y PTH. En cuanto a otras variables, se observó que el periodo estacional influía en los niveles de Vitamina en forma general para la muestra tomada, pero no cambiaba la tendencia de los resultados. Variables como el sexo femenino (90%), el grupo adolescente (88%), la estación otoño (82%) invierno (100%) y la residencia en zonas urbanas implica una mayor prevalencia de hipovitaminosis D en sujetos con obesidad severa. (22)

Rontoyanni y colaboradores realizaron por parte de la Universidad de Texas un estudio retrospectivo que incluía pacientes mayores de 50 años tanto

de las zonas rurales como urbanas de las 32 entidades federativas, los cuales fueron seguidos durante 12 años por el Mexican Health and Aging Study (MHAS). Se consiguieron datos de 1772 adultos mexicanos en los que se contaba con los niveles detectados de Vitamina D, los cuales para su evaluación en cuanto a deficiencia o suficiencia se dividieron en tertiles, correspondiendo a un nivel menor a 20.4 ng/ml para el primero, de 20.5 a 26.6 ng/ml para el segundo y mayor de 26.7 ng/ml para el tercero, categorizando a los 2 primeros como deficiencia e insuficiencia respectivamente. (23)

El índice de masa corporal fue utilizado para clasificar a los participantes en grupos de peso normal, sobrepeso y obesidad, según los puntos de corte de 25 y 30 mg/m² para IMC. Se observó que aproximadamente 40 y 37% de los sujetos de estudio presentaban sobrepeso o eran obesos respectivamente. Comparados con el grupo de peso normal, los adultos obesos fueron 1.78 y 1.94 veces asociados con el primero y segundo tercil de concentración de Vitamina D respectivamente. Los pacientes con sobrepeso se asociaron hasta 1.52 veces más con el segundo tercil de los niveles de Vitamina D en comparación a los sujetos normales, concluyendo entonces que el sobrepeso y obesidad fueron significativamente asociadas a menores concentraciones séricas de 25OHD.(23)

En el territorio mexicano se han realizado pocas investigaciones sobre la prevalencia de deficiencia de vitamina D. En los escasos reportes, las mediciones séricas de esta vitamina se han llevado a cabo con distintos métodos. Dentro de estos existe el Estudio multicéntrico realizado en 2008 por Lopez-Gonzalez et al. , en cuatro centros representativos de la Ciudad de México, con 117 niños sanos de 3 a 8 años de edad, en quienes se midieron los niveles de concentración de vitamina D por radioinmunoanálisis. Se reportó una media global de 59.12 ± 12.82 nmol/l. El 25% de los niños presentó deficiencia y el 63% insuficiencia. (18)

En México, Elizondo y colaboradores en el año 2009 determinaron la prevalencia de deficiencia de vitamina D y su asociación con obesidad y estilo de vida en escolares de seis escuelas públicas de Monterrey. Este estudio reportó insuficiencia en el 61.2% (21 a 29 ng/ml) y deficiencia en el 20.2% (< 20 ng/ml) de una muestra de 198 sujetos. Al estratificar la muestra por índice de masa corporal (presencia o ausencia de obesidad), se encontró una diferencia significativa en las concentraciones de 25(OH)D entre los grupos: los pacientes obesos tuvieron concentraciones menores (23.05 ± 5.396 ng/ml) respecto de los sujetos sin obesidad (26.39 ± 6.066 ng/ml), con una diferencia de medias de 3.34 (IC 95% 1.73---4.95 $p = 0.001$). (24)

En el 2011 Instituto Nacional de Salud Pública dio dado a conocer el estado de la vitamina D en niños, adolescentes y adultos, por medio del ENSANUT 2006 Según este estudio, uno de cada dos niños preescolares, y uno de cada cuatro en edad escolar presentan insuficiencia o deficiencia moderada de vitamina D, siendo la prevalencia de deficiencia severa de vitamina D < 1% de los niños, con más frecuencia en las áreas urbanas que en las rurales. (6)

En el mismo reporte, el Instituto Nacional de Salud Pública analizó los datos de 1,025 niños reportando una concentración sérica promedio de 25(OH)D₃ de 94.6 ± 47 nmol/l. Los niños preescolares tuvieron una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D (24.6%) en comparación con los niños en edad escolar

(10.2%). Del total de la muestra, el 16% tuvo deficiencia de vitamina D (25(OH)D3 <50 nmol/l). El 23% de los niños presentó insuficiencia (25(OH)D3 entre 50 y 75 nmol/l). La prevalencia de este problema fue mayor en zonas urbanas de la región centro del país y sobre todo en la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social. (6)

En cuanto a los adolescentes, el 30.1% presentó deficiencia o insuficiencia. De igual modo este estudio reveló que uno de cada cuatro escolares y uno de cada tres adolescentes sufre de peso excesivo, sugiriendo la asociación de ambas pandemias. (6)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La asociación de Deficiencia de Vitamina D con la Obesidad es uno de los factores que se han considerado para el fenómeno de transición epidemiológica hacia padecimientos crónico degenerativos como principales problemas de morbimortalidad, de los que se desprenden como principales la Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, Síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes y ciertas neoplasias.

Esta relación es conocida, sin embargo, hacen falta un mayor número de estudios para determinar la afección real de esta deficiencia en los pacientes pediátricos con obesidad, incluidos los pacientes atendidos en nuestra unidad, por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los niveles séricos de Vitamina D en los pacientes de la clínica de obesidad del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente?

JUSTIFICACIÓN

Magnitud

La obesidad es considerada la epidemia global actual, cuyas complicaciones a corto, mediano y largo plazo menguan el adecuado funcionamiento del individuo y la sociedad en general. Este problema, se ha extendido a la población pediátrica, donde observamos que a la tendencia actual, en pocos años, más de 60 millones de niños a nivel mundial tendrán repercusiones derivadas del sobrepeso y obesidad.

México encabeza las listas de prevalencia de obesidad infantil, y con ello aumenta sin precedentes el riesgo que su población futura se enfrente a problemas como Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Síndrome metabólico, tipos específicos de Neoplasia y, paradójicamente deficiencias nutrimentales como el nivel Subóptimo de Vitamina D. Este último problema, según datos de ENSANUT 2006, es una situación prevalente en gran parte del territorio mexicano, incluyendo a los niños, preferentemente la población del centro del país, región geográfica en donde se considera al territorio jalisciense.

La Vitamina D y sus acciones biológicas han cobrado importancia en los últimos años, no sólo por su esencial participación en la salud ósea y crecimiento de los más jóvenes, si no que en recientes investigaciones, sus efectos pleiotrópicos la colocan como un actor crucial en la prevención y tratamiento de diferentes enfermedades crónico degenerativas, entre las más importantes aterosclerosis, varios tipos de cáncer y probablemente enfermedades inmunológicas.

Trascendencia

A pesar de lo anterior, escasean los estudios que analizan la prevalencia de la deficiencia de Vitamina D en niños, y, en forma más particular, en aquellos que sufren de sobrepeso y obesidad, donde de base el riesgo de hipovitaminosis es mayor y la determinación de los niveles circulantes se vuelve más necesaria.

He ahí que este proyecto es una oportunidad para investigar y establecer la condición actual de suficiencia de Vitamina D en la población con exceso de peso vista en nuestra unidad, con vista de evaluar la necesidad de posterior intervención en los pacientes para de esta manera contribuir a la prevención de mayores problemas de enfermedades crónico degenerativas en el adulto derivadas de la obesidad en la población infantil.

Vulnerabilidad

El objetivo de este Estudio es determinar los niveles circulantes de Vitamina D en los pacientes pertenecientes a la clínica de obesidad del CMNO, junto con su relación al metabolismo del Calcio y resistencia a la insulina, por lo que no se realizarán de primer momento medidas de intervención. Entre las debilidades del estudio es que se trata de un modelo descriptivo en el que no se establece

causalidad, el tamaño de la muestra que pudiera limitar la aplicabilidad fuera del ámbito de la unidad, el tiempo corto ajustado, el no contar con grupo comparativo normal, y que la inclusión de nuestros pacientes no será al azar, si no por conveniencia de casos consecutivos.

Factibilidad

El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente es una unidad de referencia para múltiples padecimientos de la edad pediátrica, entre ellos la obesidad. Para este grupo poblacional, el servicio de endocrinología pediátrica ofrece hasta 250 consultas mensuales, con 20 pacientes de primera vez al mismo tiempo, según registros de años recientes, por lo que este número de pacientes es suficiente para los objetivos del proyecto.

Los metabolitos que se desea determinar en los pacientes están incluidos en las pruebas con que cuenta el laboratorio de la unidad, incluso de manera rutinaria, por lo que no se requiere financiamiento extra para el estudio. Finalmente la antropometría y cálculo de IMC son pruebas clínicas de rigor en el paciente obeso, realizadas por personal capacitado para las mismas.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Medir los niveles séricos de vitamina D (25-hidroxivitamina D [25OHD]) en pacientes pediátricos de la clínica de obesidad de la unidad médica de alta especialidad hospital de pediatría del centro médico nacional de occidente.

Objetivos específicos:

- 1.- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes pediátricos de la clínica de obesidad.
- 2.-Recolectar las mediciones antropométricas de los pacientes pediátricos de la clínica de obesidad
- 3.- Determinar los niveles de calcio y fósforo como metabolitos relacionados de la vitamina D en los pacientes pediátricos de la clínica de obesidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

a) Tipo y diseño de estudio: Estudio transversal descriptivo.

b) Universo de estudio: Pacientes pediátricos con obesidad que acudan a la consulta externa de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, del IMSS.

c) Población de estudio: Pacientes pediátricos de 6 a 17 años y 11 meses de edad con diagnóstico de obesidad, es decir índice de masa corporal mayor a la percentil 95.

d) Cálculo muestral: Para el cálculo de tamaño de muestra se realiza la fórmula para estimación de una proporción de acuerdo a porcentajes de deficiencia de vitamina D reportados en un estudio realizado en población infantil con obesidad del 81% del Dr Dura Travé. (22)

$$N = \frac{(Z\alpha)^2 (p) (q)}{\delta^2}$$

Donde:

N= Tamaño de la muestra que se requiere

P= proporción de sujetos portadores del fenómeno en estudio

Q= 1-p (complementario, sujetos que no tienen la variable en estudio)

δ = Precisión o magnitud del error que estamos dispuestos a aceptar.

Z α = Distancia de la media del valor de significación propuesto.

Ajustando la fórmula para una población finita ya que el rango de edad de nuestro estudio en promedio se cuenta con 15 pacientes por mes en 6 meses del estudio serían aproximadamente 90 pacientes entonces con el ajuste de datos queda así:

$$N = \frac{n'}{1+(n'/\text{población})} = \frac{230}{1+(230/90)} = \frac{230}{1+2.555} = 65 \text{ pacientes.}$$

Muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.

e) Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Edad de 6 a 17 años y 11 meses de edad.
- Índice de masa corporal igual o mayor a la percentil 95.
- Pacientes con expediente clínico completo.

Criterios de no inclusión:

Pacientes pediátricos que tomen suplementos con vitamina D o calcio, incluyendo multivitamínicos, así como glucocorticoides, anticonvulsivos o antirretrovirales.

También se excluye a pacientes con condiciones médicas específicas como insuficiencia renal, enfermedad inflamatoria grave, enfermedad maligna activa, enfermedades óseas conocidas, enfermedades que cursan con malabsorción intestinal o insuficiencia hepática, asma, portadores al momento de la consulta de alguna patología infecciosa aguda o crónica.

f) Variables del estudio

-Variable dependiente: En este caso corresponde al nivel de Vitamina D sérica (25OHD).

-Variable independiente: En esta caso corresponde a edad, género, peso, talla, IMC, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, ICC, presencia de Acantosis nigricans y grado, niveles séricos de glucosa, insulina, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, HOMA-IR, triglicéridos, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina.

g) Definición de variables

Definir cada una de las variables o medidas que utilizara en su estudio, por ejemplo:

Edad: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. Unidad de medición: meses.

Género: Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer. Unidad de medición: femenino/ masculino.

Peso: Cantidad de masa que posee un cuerpo expresada en unidades. Unidad de medición: kilogramos.

Talla: Estatura de un individuo desde los pies hasta el techo de la bóveda craneal expresada en unidades. Unidad de medición: metros.

IMC: Es el índice de peso en relación con la estatura de un individuo. Unidad de medición: Kilogramos/m².

Circunferencia de cintura: Índice que mide la concentración de adiposidad en la zona abdominal. Unidad de medición: Centímetros.

Circunferencia de cadera: Índice que mide la concentración de adiposidad en la zona abdominal. Unidad de medición: Centímetros.

ICC: Es la relación que resulta de dividir el perímetro de la cintura de una persona por el perímetro de su cadera. Unidad de medición: Centímetros.

Acantosis nigricans: Dermatitis que se caracteriza por hiperqueratosis, papilomatosis e hiperpigmentación simétricas en pliegues. Unidad de medición: grados.

Glucosa: Nivel reportado de glucosa sérica por el laboratorio de la unidad. Unidad de medición: mg/dl.

Insulina: Es la hormona "anabólica" por excelencia; permite disponer a las células del aporte necesario de glucosa para procesos de síntesis con gasto de energía. Unidad de medición: mg/dl.

Colesterol total: Nivel reportado de colesterol de muy baja densidad por laboratorio de la unidad. Unidad de medición: mg/dl.

HDL: Nivel reportado de colesterol de alta densidad reportado por el laboratorio de la unidad. Unidad de medición: mg/dl.

LDL: Nivel reportado de colesterol de baja densidad por laboratorio de la unidad. Unidad de medición: mg/dl.

VLDL: Nivel reportado de colesterol de muy baja densidad por laboratorio de la unidad. Unidad de medición: mg/dl.

Triglicéridos: Nivel reportado de triglicéridos por laboratorio de la unidad. Unidad de medición: mg/dl.

HOMA-IR: Modelo matemático denominado score o índice HOMA (Homeostasis Model Assistent) cuya fórmula es $HOMA = \frac{\text{insulinemia en ayunas } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucemia en ayunas en mg/dl}}{405}$. Indica resistencia insulínica si es mayor a 3. Unidad de medición: mg/Dl/ μ U/mL.

Ácido úrico: Nivel reportado de ácido úrico sérico por el laboratorio de la unidad. Unidad de medición: mg/dl.

Hemoglobina glucosilada: Nivel reportado de hemoglobina glucosilada por laboratorio de la unidad. Unidad de medición: porcentaje.

Calcio: Nivel reportado de Calcio por laboratorio de la unidad. Unidad de medición: mg/dl.

Fósforo: Nivel reportado de Fósforo por laboratorio de la unidad. Unidad de medición: mg/dl.

Fosfatasa alcalina: Nivel reportado de fosfatasa alcalina por laboratorio de la unidad. Unidad de medición: mg/dl.

2. h) Cuadro de operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	PRUEBA ESTADÍSTICA
Edad	Cuantitativa	Discreta	Meses	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Media y DE Correlación de Pearson
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino/ Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer	Frecuencias y porcentajes
Peso	Cuantitativa	Continua	Kilogramos	Cantidad de masa que posee un cuerpo expresada en unidades.	Media y DE Correlación de Pearson

Talla	Cuantitativa	Continua	Metros	Estatura de un individuo desde los pies hasta el techo de la bóveda craneal expresada en unidades.	Media y DE Correlación de Pearson
IMC	Cuantitativa	Continua	Kilogramos/m ²	Es el índice de peso en relación con la estatura de un individuo.	Media y DE Correlación de Pearson
Circunferencia de cintura	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Índice que mide la concentración de adiposidad en la zona abdominal.	Media y DE Correlación de Pearson
Circunferencia de cadera	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Índice que mide la concentración de adiposidad en la zona abdominal.	Media y DE Correlación de Pearson
Índice de cintura cadera	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Es la relación que resulta de dividir el perímetro de la cintura de una persona por el perímetro de su cadera.	Media y DE Correlación de Pearson
25OH vitamina D	Cuantitativa	Continua	ng/ml	Nivel reportado de 25 OH Vitamina D total reportado por laboratorio de la unidad.	Media y DE o mediana y rangos.
Nivel sérico de Colesterol total	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Nivel reportado de colesterol total por laboratorio de la unidad.	Media y DE Correlación de Pearson

Nivel sérico de C-HDL	Cuantitativo	Continuo	mg/dl	Nivel reportado de colesterol de alta densidad reportado por el laboratorio de la unidad.	Media y DE Correlación de Pearson
Nivel sérico de colesterol LDL	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Nivel reportado de colesterol de baja densidad por laboratorio de la unidad.	Media y DE Correlación de Pearson
Nivel sérico de colesterol VLDL	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Nivel reportado de colesterol de muy baja densidad por laboratorio de la unidad.	Media y DE Correlación de Pearson
Nivel sérico de triglicéridos	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Nivel reportado de triglicéridos por laboratorio de la unidad.	Media y DE Correlación de Pearson
Nivel sérico de Hemoglobina glucosilada	Cuantitativa	Continua	%	Nivel reportado de hemoglobina glucosilada por laboratorio de la unidad.	Media y DE Correlación de Pearson
Nivel sérico de Calcio	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Nivel reportado de Calcio por laboratorio de la unidad.	Media y DE Correlación de Pearson
Nivel sérico de Fósforo	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Nivel reportado de Fósforo por laboratorio de la unidad.	Media y DE Correlación de Pearson

Nivel sérico de Fosfatasa alcalina	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Nivel reportado de fosfatasa alcalina por laboratorio de la unidad.	Media y DE Correlación de Pearson
Nivel sérico de glucosa	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Nivel reportado de glucosa sérica por el laboratorio de la unidad	Media y DE Correlación de Pearson
Nivel sérico de ácido úrico	Cuantitativa	Continua	Mg/dl	Nivel reportado de ácido úrico sérico por el laboratorio de la unidad.	Media y DE Correlación de Pearson
Nivel sérico de 25 OH vitamina D	Cualitativa	Ordinal	Deficiente/ Insuficiente/ Suficiente	Nivel reportado de 25 OH Vitamina D total reportado por laboratorio de la unidad clasificándolo en insuficiente si es <20ng/ml y suficiente si es >20ng/ml	Media y DE o mediana y rangos.
HOMA	Cuantitativa	Continua	Mg/Dl/ μ U/mL	Modelo matemático denominado score o índice HOMA (Homeostasis Model Assistent) cuya fórmula es $HOMA = \frac{\text{insulina en ayunas } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucemia en ayunas en mg/dl}}{100}$ y se	Media y DE o mediana y rangos.

				dividen entre 405. Indica resistencia insulínica si es mayor a 3.	
Acantosis nigricans	Cualitativa	Ordinal	Grados	Dermatosis que se caracteriza por hiperqueratosis, papilomatosis e hiperpigmentación simétricas en pliegues.	Frecuencias y porcentajes
Insulina sérica	Cuantitativa	Continua	μU/mL	Es la hormona "anabólica" por excelencia; permite disponer a las células del aporte necesario de <u>glucosa</u> para <u>procesos</u> de <u>síntesis</u> con gasto de energía.	Media y DE Correlación de Pearson
Hemoglobina glucosilada	Cuantitativa	Continua	Porcentaje	Nivel reportado de hemoglobina glucosilada por laboratorio de la unidad	Media y DE Correlación de Pearson

DESARROLLO DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS

Durante el periodo de septiembre a noviembre del 2021, en la consulta de endocrinología pediátrica se seleccionarán a los pacientes con diagnóstico de obesidad (calificados con un percentil de IMC mayor a 95), de los cuales se recabarán los datos de género y edad así como variables antropométricas peso, talla, circunferencia de cintura y cadera, presión arterial, presencia y grado de acantosis nigricans, todos estos datos serán registrados en la hoja de recolección de datos (Anexo).

Se solicitarán exámenes de laboratorio en los que se cuente por lo menos con ayuno de 10 a 12 horas, en los que se incluirá química sanguínea (glucosa, creatinina, urea), insulina, hemoglobina glucosilada, perfil lipídico (colesterol total, HDL, VLDL, LDL, triglicéridos), ácido úrico, pruebas de metabolismo óseo (Calcio, fósforo, Fosfatasa alcalina) y niveles de 25 OHD como metabolito representativo de Vitamina D. Esta muestra sanguínea será tomada y procesada por personal del departamento de química sanguínea y el departamento de hormonas y marcadores tumorales del propio laboratorio del hospital. Posteriormente se recabarán los resultados del sistema de consulta del laboratorio Pasteur. Se tomarán en cuenta los niveles establecidos por la Pediatric Endocrine Society en insuficiencia, deficiencia, y suficiencia de vitamina D para categorizar a los pacientes en su respectivo grupo y esto será capturado en la base de datos.

La recolección de datos y el procesamiento de muestras se realizará en un periodo comprendido de septiembre a noviembre de 2021 con base al censo de pacientes que se realiza en el servicio, verificando que se encuentre completo el perfil de laboratorio requerido. Durante la consulta con los padres, se otorgará explicación del procedimiento y obtención de consentimiento informado. Posteriormente, se vaciará dicha información en el programa para estadística y se determinarán estándares de suficiencia, insuficiencia y deficiencia de los niveles de Vitamina D y la presencia de obesidad en los pacientes pediátricos de la consulta de endocrinología pediátrica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Para análisis de variables cualitativas se utilizarán frecuencias y porcentajes.
- Para análisis descriptivo de variables cuantitativas se utilizarán medias y desviaciones estándar en caso de curva simétrica y medianas y rangos en caso de curva no simétrica.
- La curva de distribución de datos se determinará con la prueba de kolmogorov Smirnov.
- Se vaciarán los datos en el programa de Excel y posteriormente se analizarán los datos en el programa SDPSS versión 24.0.
- Se considerará un valor de p significativo <0.05 .

ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto será sometido para su revisión y dictamen por el Comité local de investigación en salud y el Comité local de ética en investigación en salud 1302 respetando en todo momento los principios éticos y científicos que justifican la investigación.

Los procedimientos realizados en esta investigación se llevarán a cabo con estricto apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su última reforma publicada DOF 02-04-2014 Título II, Capítulo I, en los siguientes artículos:

- Artículo 13: respetaremos la dignidad del paciente en todo momento así como la protección a sus derechos y bienestar. En el momento de la exploración física, específicamente durante la determinación de la circunferencia de cintura-cadera, para no incomodar al paciente o su privacidad, esta exploración se realizará en un consultorio privado donde solo tendrá acceso el padre o tutor y el investigador principal para disminuir la incomodidad que el paciente pudiera tener.
- Artículo 14: la investigación a desarrollar se adaptará a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su contribución a la solución de problemas de salud, específicamente, a determinar si existe deficiencia de vitamina D en los pacientes que tienen obesidad, fundamentada en estudios previos sobre la misma temática, prevaleciendo ante todo los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles, ya que de encontrarse una alteración bioquímica se notificará al afectado y se realizarán los cambios pertinentes en el manejo médico del paciente. Por otra parte, se contará con el asentimiento del paciente y consentimiento informado de su representante legal, en términos de lo dispuesto por este Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables. Este protocolo de estudio será realizado por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúa bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación. Contará con el dictamen favorable de los Comités de Investigación y Local de Ética en Investigación, de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables. El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato si el sujeto de investigación o su tutor lo solicita o en caso de encontrar que el sujeto de investigación corre algún riesgo. Y será responsabilidad de la institución de atención a la salud en la que se realiza la investigación proporcionar atención médica al sujeto de investigación que sufra algún daño, si estuviera relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

- Artículo 16: Como ya se mencionó anteriormente se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación al identificarlo por un número que se le dará al inicio de la investigación y no por su nombre o número de afiliación.
- Artículo 17: la presente investigación se considera como de riesgo mínimo ya que los datos serán obtenidos mediante procedimientos comunes (antropometría, entrevista médica), la extracción de sangre por punción venosa que solo implica la extracción de un volumen de 10 ml máximo.
- Artículo 20: el estudio requiere consentimiento informado por escrito, el cual estará escrito de forma sencilla y clara, en prosa y en primera persona y este se firmará por parte del padre o tutor del sujeto de investigación, este último emitirá su asentimiento si es mayor de 6 años de edad previo a la firma del consentimiento. La decisión de acceder a participar en la investigación será con capacidad de libre elección y sin coacción alguna.
- Artículo 21: Previa autorización de ambos comités se iniciará la recolección de pacientes a los cuales se les explicara siempre acompañados de su padre o tutor de manera detallada en qué consiste el estudio, sus riesgos y beneficios hasta resolver toda duda que pudieran tener al respecto . En todo momento del estudio se respetara y resguardará la identidad de los pacientes, ya que no se identificaran mediante su nombre o número de afiliación se les asignará un número consecutivo conforme se vayan incluyendo en el estudio, la información de la relación de dicho número con sus datos generales se anotará en una base datos a la cual únicamente tendrá acceso el investigador principal (Dra. Anaid Montserrat López Mora, teléfono:3325376562) lo anterior en caso de que alguno de los resultados del estudio resulte alterado y comprometa la salud del paciente y por lo tanto requiera ser contactado para recibir atención y tratamiento. La información generada de dicho estudio será documentada y resguardada en un armario bajo llave al que solo tendrá acceso el investigador principal y el director de Tesis, se elaborarán los informes preliminares necesarios que el Comité Local de Ética en Investigación cuando así lo solicite para su verificación, toda la información se conservará por 5 años.
- Artículo 34: Además de las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en esta investigación, también se deberá satisfacer lo que se establece en el capítulo III.
- Artículo 35: En esta investigación se aseguró en base a la búsqueda de artículos y bibliografía médica actualizada que previamente se han realizado estudios semejantes en personas mayores de edad.
- Artículo 36: Para esta investigación que se realiza en menores de edad, se obtendrá el escrito de consentimiento informado de quienes ejerzan la patria potestad o la representación legal del menor.
- Artículo 37: También se obtendrá la aceptación del menor de edad, sujeto de investigación, a través de un asentimiento informado, después de explicarle con un lenguaje claro y sencillo lo que se pretende hacer durante la investigación.
- Artículo 38: Esta investigación de riesgo mínimo, justifica su realización por la importancia del beneficio que recibirá el menor, al informarse a él o ella y

a su padre y/o tutor sobre los niveles séricos de vitamina D de la que es portador(a), ya que se hace evidente la importancia de mantener adecuados niveles de esta vitamina por las múltiples funciones que desempeña en el organismo.

Por lo tanto, esta investigación se apega a las directivas de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización que contienen 13 principios básicos, los cuales se basan en las regulaciones de la ley general en salud y las regulaciones locales.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Humanos

Personal del servicio de endocrinología pediátrica.

Materiales

- Cinta métrica, báscula, estadímetro.
- Reactivos de laboratorio para Vitamina D sérica (25OHD), insulina, glucosa, hemoglobina glucosilada, ácido úrico, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicéridos, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina.
- Computadora MacBook Air con Microsoft Excel para Mac versión 16 para recabar datos y con software IBM SPSS Statistics Versión 24 para realizar el análisis estadístico.

Financiamiento o recursos financieros

Cubiertos por los investigadores y el instituto.

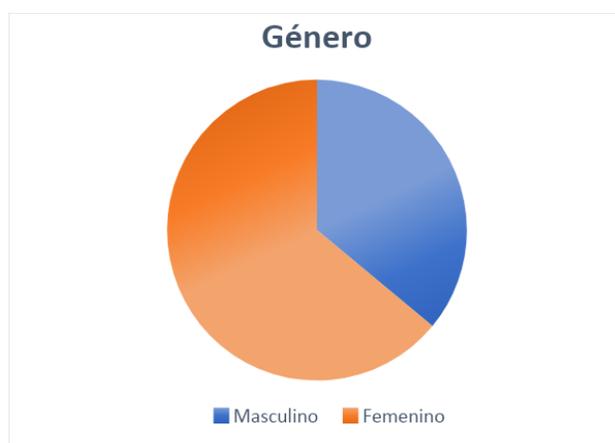
Infraestructura

Se cuenta en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente con el personal hospitalario a evaluar de quienes se obtendrán los datos para la revisión y análisis de resultados.

RESULTADOS

Se analizaron 65 pacientes con presencia de obesidad pertenecientes a la consulta de endocrinología pediátrica de CMNO se les realizó el análisis clínico, antropométrico y bioquímico, con una edad comprendida entre 6 a 17 años y 11 meses, sin embargo de 40 pacientes aún permanece pendiente el resultado de vitamina D, por lo que esta investigación basa sus resultados en sólo 25 pacientes con datos completos. Con una media de edad de 11 años con una desviación estándar de 2.8. Los pacientes se agruparon principalmente en 3 grupos de acuerdo a su grado de obesidad.

Como se observa en la siguiente gráfica dos terceras partes (64%) de los pacientes incluidos en este estudio son del género femenino, ya que del sexo masculino representan el 36%. Catalogados como grado 1 de obesidad y sexo masculino se encuentran 7 pacientes, 8 del género femenino; en un grado 2 de obesidad se encuentran 2 del sexo masculino y 5 del femenino; del grado 3 de obesidad en su totalidad son del sexo femenino (tabla 1).



Gráfica 1. Porcentaje de pacientes con obesidad de acuerdo a género.

Carcaterística	Grado 1 N=15(%)	Grado 2 N=7(%)	Grado 3 N=3(%)
Sexo			
Masculino	7(46.6)	2(28.5)	0
Femenino	8(53.3)	5(71.4)	3(100)

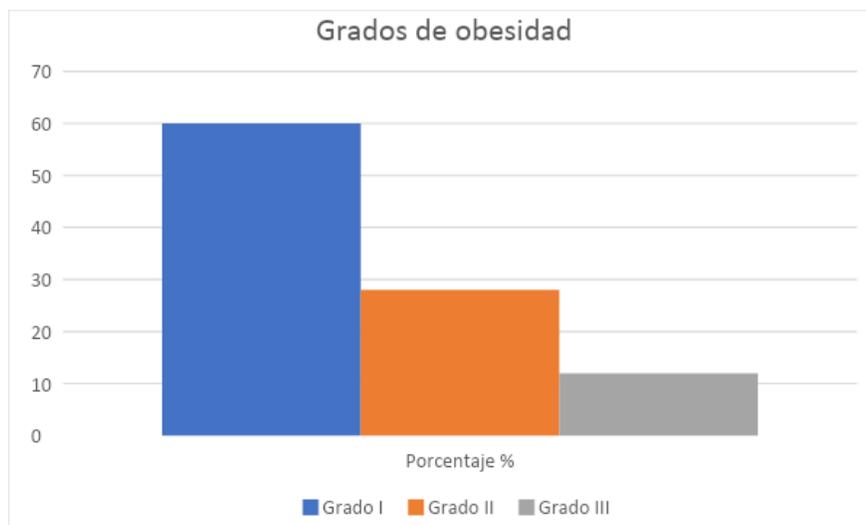
Tabla 1. Grados de obesidad de acuerdo a género.

En cuanto a la edad, el participante más joven es de 7 años y el mayor de 17. En relación a los grados de obesidad y la edad, observamos que en el grado I existe una media y mediana de 12 años, el grado 2 una media y mediana de 11.8 y 13 años respectivamente y el grado 3 una media de 10.3 y una mediana de 12 años.

Con la talla, se obtuvo que la media y mediana del grado I de obesidad fue de 155 y 159 cm respectivamente, para el grado II de obesidad fue una media de 151 y una mediana de 156 cm. Para el grado 3 una media de 149 y 156 cm de mediana. Del peso en general, se obtuvo una media de 70 kg y una mediana de 73.5kg, con una desviación estandar de 17.3.

Intencionadamente con los pacientes que fueron valorados se buscó que cumplieran con el requisito de obesidad, para esto se utilizó el índice de masa corporal según la clasificación de la CDC, dando la calificación de obesidad arriba del percentil 95. Clasificándose en grado 1 de obesidad un IMC \geq p95 pero menor al 120% de la p95, grado 2 un IMC \geq 120% a $<$ 140% de p95 o \geq 35 kgm², grado 3 un IMC \geq 140% de p95 o \geq 40 kgm². De acuerdo a los resultados, predomina el grado I de obesidad en el 60% de los pacientes recolectados, grado II en el 28% y grado III en el 12%.

No fue posible encontrar una correlación negativa entre la deficiencia de vitamina D y el valor de IMC ($r= 0.8$; $p = 0.34$).



Gráfica 2. Porcentaje de pacientes de acuerdo al grado de obesidad.

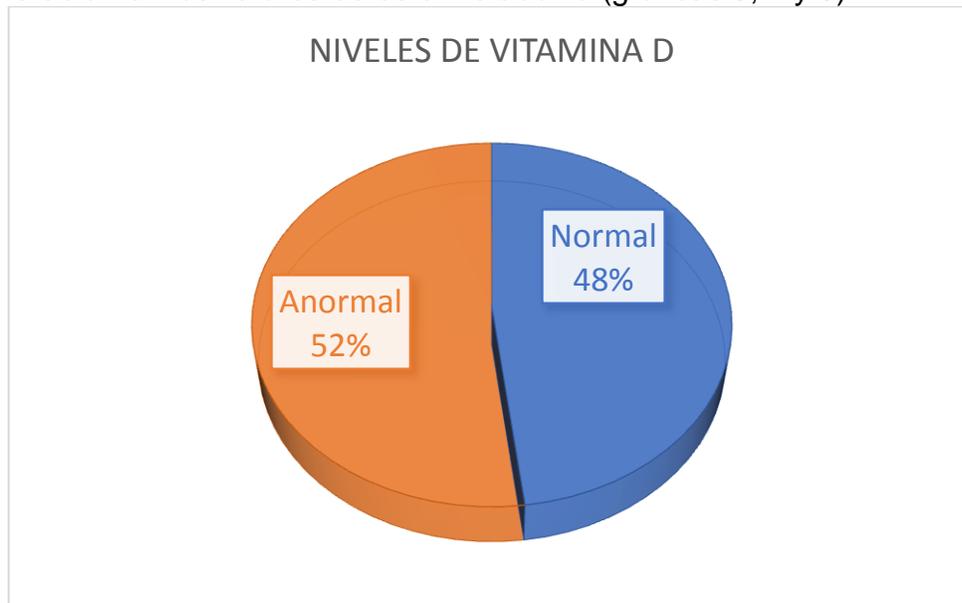
A los pacientes de la clínica de obesidad se les realizó la determinación de niveles séricos de vitamina D. Clasificándose en 3 grupos de acuerdo a su valor, deficiente para niveles menores a 12 ng/ml, insuficiente de 12-20 ng/ml y suficiente para mayor a 20 ng/ml. Se encontró que el 12% es deficiente, el 40%

insuficiente y el 48% de la población estudiada presenta cantidad suficiente de esta vitamina.

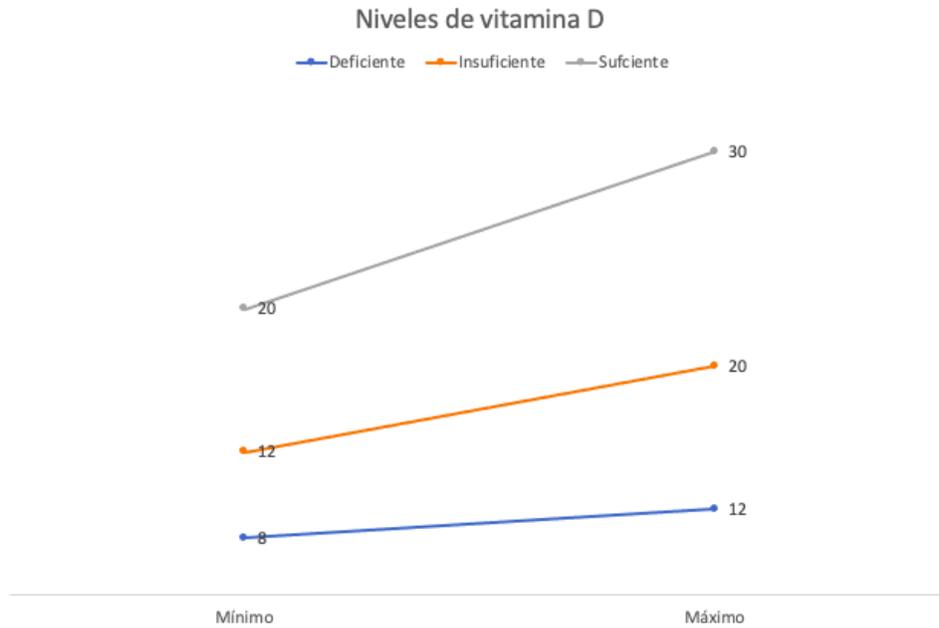
La media de vitamina D en el grupo de deficientes fue de 9.6 y desviación estándar de 1.95, de los insuficientes la media de 16.5 y desviación estándar de 1.6, de los suficientes la media fue de 25.7 y desviación estándar de 3.5.

Se observa que pacientes deficientes de vitamina D se encontraban distribuidos en los 3 grupos de obesidad de manera uniforme, con un paciente para cada grupo, representando la minoría. De los insuficientes se encontró 8 pacientes con obesidad grado 1, un paciente de grado 2 y uno de grado 3. De los suficientes 6 pertenecen al grado 1 de obesidad, 5 al grado 2 y uno al grado 3.

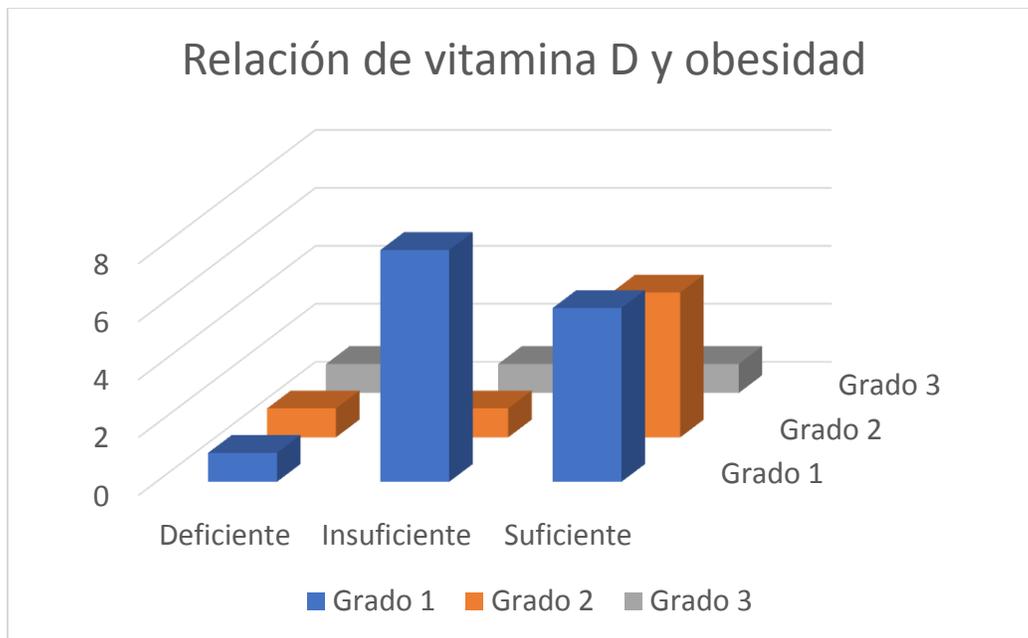
Por lo tanto, el 48% de la población de estudio presenta niveles suficientes y el 52% alteración en los valores de este metabolito (gráficas 3, 4 y 5).



Gráfica 3. Clasificación de la vitamina D en pacientes con obesidad. Niveles anormales hace referencia a deficiencia e insuficiencia.



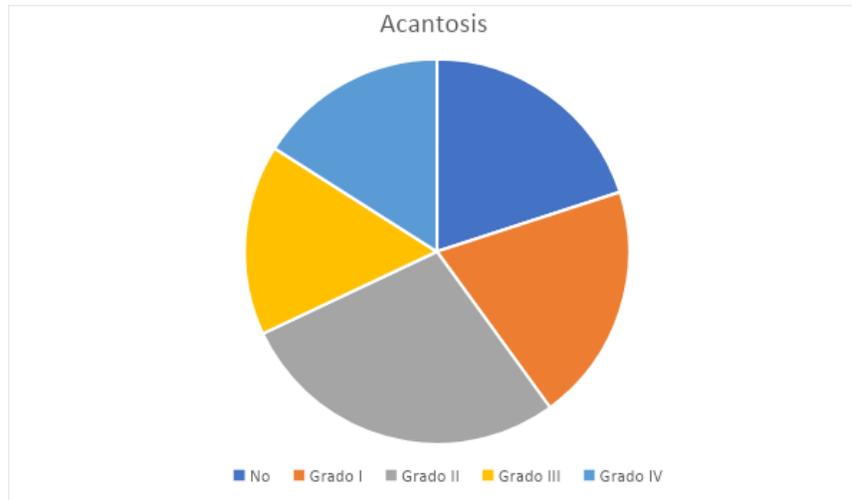
Gráfica 4. Niveles mínimos y máximos de vitamina D.



Gráfica 5. Relación entre niveles séricos de vitamina D y grados de obesidad.

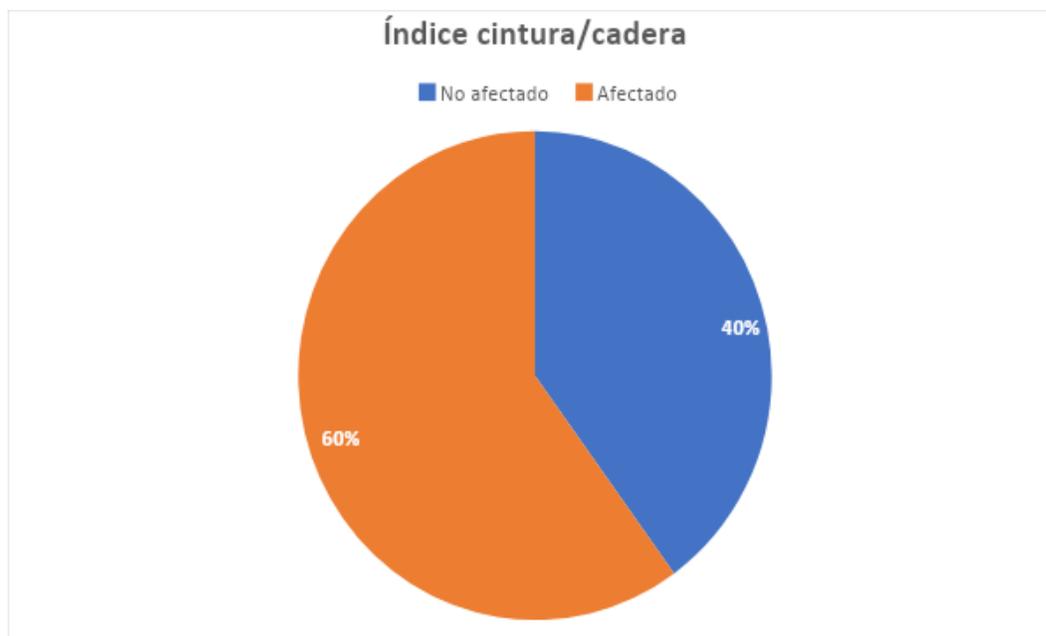
En la exploración física, se revisó el grado de acantosis nigricans en todos los pacientes. De acuerdo a la clasificación de Burke, para acantosis nigricans localizada en cuello, que va desde ausente hasta grado IV, se deben cumplir las siguientes características: grado I presente solo a la inspección cercana, grado II leve: limitado a la base del cráneo que no se extiende a márgenes laterales del cuello, grado III moderado: se extiende a márgenes laterales del cuello (borde posterior de esternocleidomastoideo) no es visible cuando se observa de frente al

paciente y grado IV severo: se extiende anteriormente visible cuando al paciente se observa de frente. De acuerdo a lo anterior, la ausencia y el grado I representan el 20% cada uno, predominando el grado II en los pacientes evaluados en un 28%, el grado III y IV representan el 16% cada uno.

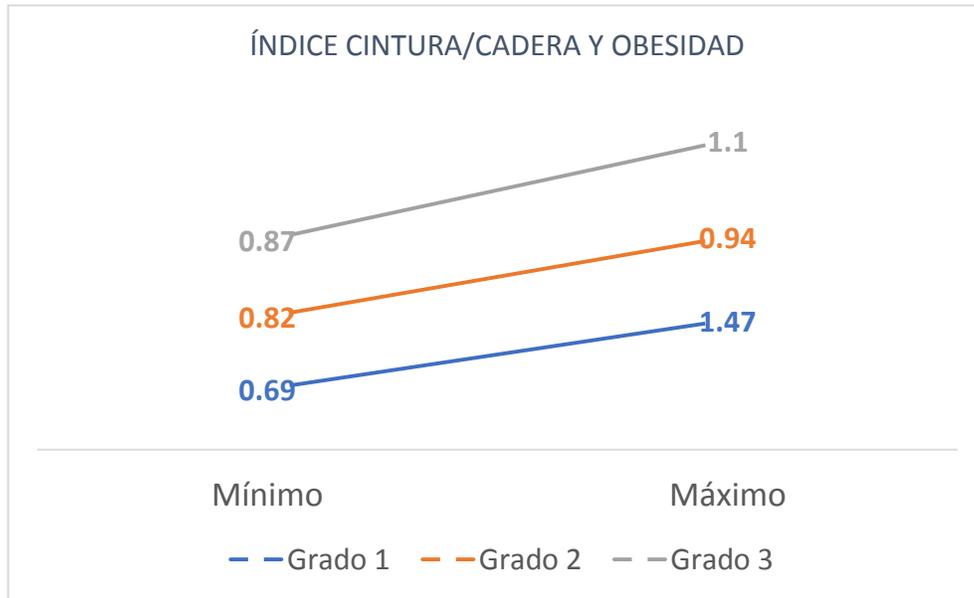


Gráfica 6. Frecuencia de pacientes con acantosis.

Dentro de la determinación del estado nutricional, se realizó la medición del índice cintura cadera, la cual se ha utilizado como un marcador de riesgo cardiovascular en la población adulta cuando es mayor a 0.9, observando en este estudio, afectación del mismo en el 60% de los pacientes valorados. Conforme a los resultados predomina un mayor índice cintura/cadera en el grupo 3 de obesidad, con una media de 0.97 y mediana de 0.96, en el grupo 2 una media y mediana de 0.88 y en el grupo 1 una media de 0.94 y mediana de 0.93.



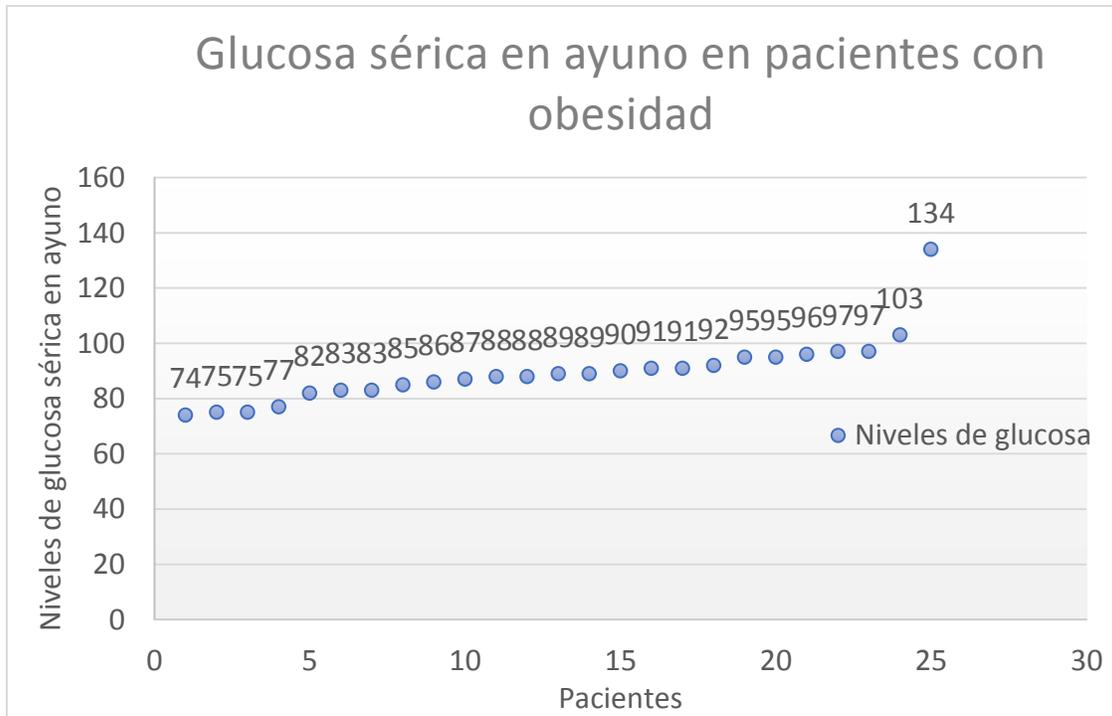
Gráfica 7. Porcentaje de índice cintura cadera > 0.9



Gráfica 8. Niveles mínimos y máximos de índice cintura cadera > 0.9

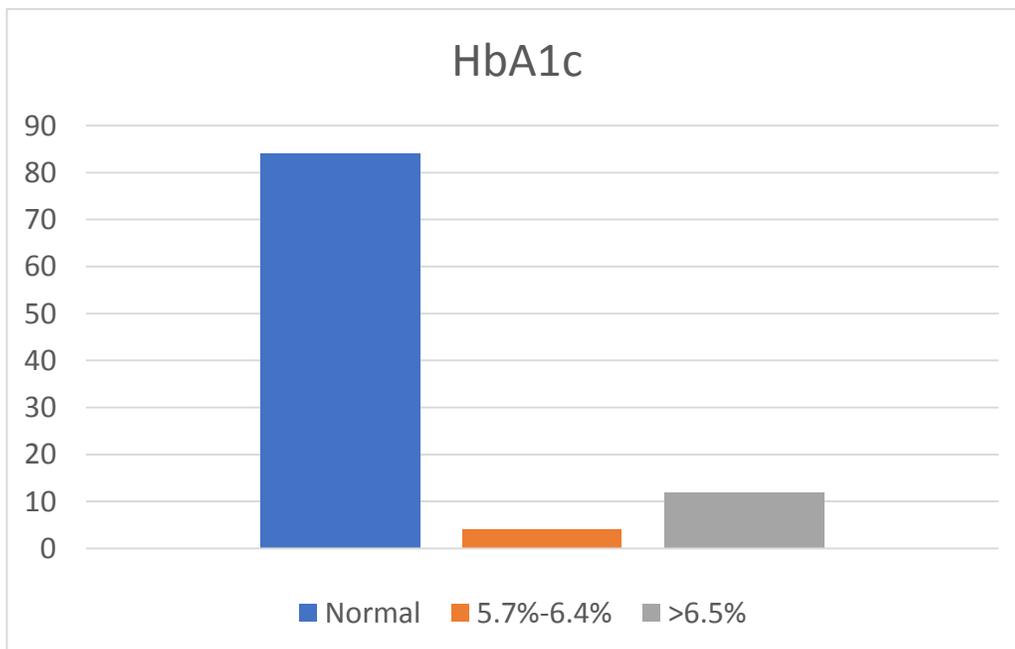
Alteraciones metabólicas

Para este apartado se determinaron glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada y determinación de HOMA IR, considerando un nivel alterado de las primeras según lo descrito por la ADA y la ISPAD por arriba de 100 mg/dl para glucosa alterada en ayuno y valores entre 5.7-6.4% para prediabetes por HbA1c respectivamente, considerando Hba1C >6.5% como nivel para diabetes (tomando en cuenta que se requieren de 2 tomas separadas para el diagnóstico de diabetes); y por arriba de 3 de HOMA IR como dato para resistencia a la insulina. Al analizar los datos se obtiene que 2 pacientes presentan glucosa alterada en ayuno y 4 pacientes presentan alteración en HbA1c, 3 de ellos en rango de diabetes.

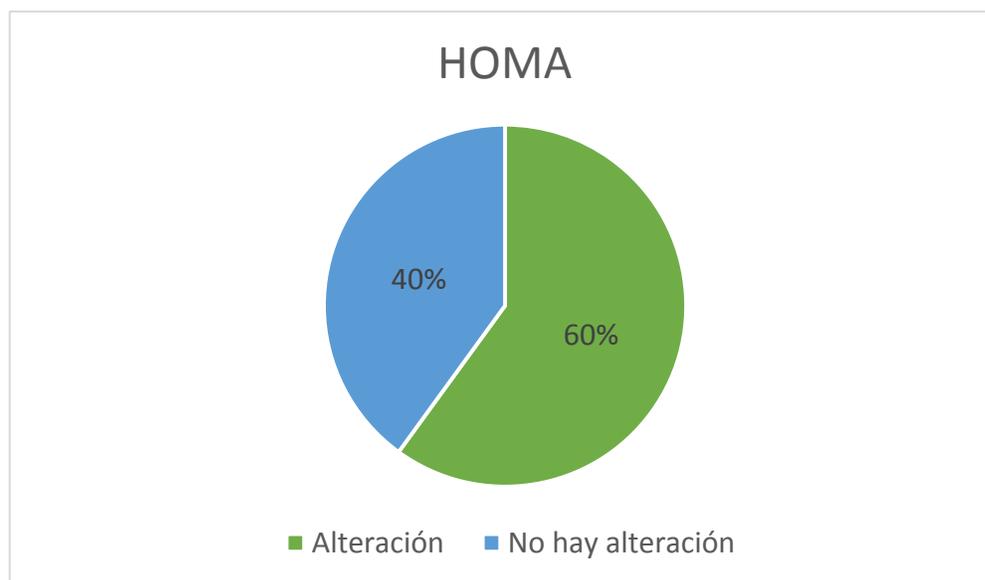


Gráfica 9. Niveles de glucosa sérica en ayuno en pacientes con obesidad. Se observan 2 pacientes con alteración en su valor.

En cuanto al análisis de HOMA, se observa una cifra media en el grado I de obesidad de 5, en el grado II de 7.3 y para el grado III de 5.6. De igual modo, al comparar las frecuencias de alteración de HOMA por arriba de 3, se observa un 60% de alteración en general, es decir con resistencia a la insulina.



Gráfica 10. Distribución porcentual de HbA1c.



Gráfica 11. Alteración de HOMA en pacientes con obesidad.

No fue posible encontrar una correlación negativa entre la deficiencia de vitamina D y el valor de HOMA >3 ($r= 0.9$; $p = 0.25$).

Se analizó la presencia de dislipidemias de acuerdo a percentilas para la edad, así como la presencia de hiperuricemia, y alteraciones en metabolitos relacionados con la vitamina D. Estableciendose los siguientes resultados.

Se observó hipoalfalipoproteinemia de forma general en el 44% de los pacientes; en el 40% de los pacientes con grado I de obesidad, en el 20% del grado II y en el 66% del grupo III.

Se observó hipertrigliceridemia de forma general en el 72% de los pacientes; en el 80% de los pacientes con grado I de obesidad, en el 71% del grado II y en el 33% del grupo III. Presencia de alteración de LDL de forma general en el 16% de los pacientes; en el 13% de los pacientes con grado I de obesidad, en el 14% del grado II y en el 33% del grupo III. Se observó hipercolesterolemia de forma general en el 20% de los pacientes; en el 20% de los pacientes con grado I de obesidad, en el 14% del grado II y en el 33% del grupo III.

En relación al hallazgo de hiperuricemia solo fue identificada en 2 pacientes con grado 2 de obesidad. Se observó una correlación positiva entre vitamina D y ácido úrico. ($r=0.78$, $p=0.008$). No se observaron alteraciones en los niveles de calcio, en relación al fósforo y la fosfatasa alcalina, 2 pacientes en total presentaron elevación en estos valores.

Cuadro 1. Descripción de medias y desviación estandar de variables bioquímicas en pacientes pediátricos con obesidad.

<i>Variable</i>	<i>Grado I de obesidad n=15</i>	<i>Grado II de obesidad n=7</i>	<i>Grado III de obesidad n=3</i>
<i>HOMA</i>	5(4.5)	7.3(9.3)	5.6(0.98)
<i>HbA1c</i>	5.8(2.4)	5.5(0.43)	6(1.13)
<i>Glucosa</i>	90.2(14.2)	86.7(9.8)	93.6(4.1)
<i>HDL</i>	37.6(4.8)	36(9)	34.3(12)
<i>Triglicéridos</i>	157.1(67.5)	141(43.4)	91.6(28.5)
<i>LDL</i>	96.6(29.16)	116.4(25.13)	104(26.5)
<i>Colesterol</i>	170.3(25.1)	145.1(27.9)	156(40.2)
<i>Ácido úrico</i>	5.2(0.52)	6.1(1.7)	5.4(0.30)
<i>Calcio</i>	9.7(0.52)	9.9(0.33)	9.8(0.5)
<i>Fósforo</i>	5.6(0.67)	5.1(0.82)	4.9(0.14)
<i>Fosfatasa alcalina</i>	190.7(94.3)	247.2(104)	183(43.5)

DISCUSIÓN

Se llevó a cabo un estudio para determinar los niveles de vitamina D en la población pediátrica de la clínica de obesidad. Se encontró que el 12% es deficiente, el 40% insuficiente y el 48% de la población estudiada presenta cantidad suficiente de esta vitamina, esto se encontró por debajo de lo reportado por el trabajo de Elizondo y colaboradores, quienes reportaron insuficiencia en el 61.2% y deficiencia en el 20.2% de una muestra de 198 sujetos, países europeos reportan deficiencia en hasta 60-70% de los pacientes obesos, la información reportada hasta el momento es variable. Sin embargo, cabe resaltar que tomando en cuenta el tamaño de la muestra en nuestro caso, al ser pequeña, no resulta estadísticamente significativa.

Es importante destacar que este estudio se realizó durante un período de tiempo transcurrido en la pandemia COVID-19 (2020-2021), lo cual repercutió en una menor exposición a la luz solar en la población en general, fuente principal de obtención de vitamina D, debido al confinamiento que se exigió por parte de las autoridades sanitarias en la población en general por varios meses. Esto, sin duda, podría intervenir en la evaluación correcta de los niveles séricos de la hormona en estudio, ya que las fuentes alimenticias son insuficientes para la suplementación.

En el presente trabajo podemos observar que todos los pacientes evaluados presentan cifras menores a 30 ng/ml, que si bien para la Pediatric Endocrine Society el corte de deficiencia es menor a 12 ng/ml, algunas otras cortes consideran a los valores previamente descritos como deficientes (<30 ng/ml o cifras aún mayores), entre ellos destaca el trabajo de Radhakishum et. al, quien evaluó a niños del mismo rango de edad que la muestra obtenida, donde una deficiencia es considerada por debajo de 37.5 nmol/L. Al ser nuestro diagnóstico más estricto con los valores máximos permitidos para confirmar una deficiencia es claro pensar que obtendríamos resultados distintos, obteniendo una menor frecuencia de alteración en los pacientes estudiados.

Otro de las consideraciones a tomar en cuenta es que uno de cada dos niños preescolares, y uno de cada cuatro en edad escolar presentan deficiencia o insuficiencia de vitamina D, según resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, esto en la población en general, sin importar el estado nutricional, por lo que sería interesante realizar una comparación de niños con obesidad y sin esta, para evaluar correctamente la correlación que existe entre obesidad y deficiencia de vitamina D.

A diferencia de otros estudios en donde la hipovitaminosis D fue mayor en los grupos de obesidad severa presente hasta en un 81%, nos encontramos que los deficientes en este estudio se encontraron distribuidos de manera uniforme en los tres grados de obesidad, no solo en el más severo; cabe destacar que los suficientes en su mayoría integraron el grado I y II de obesidad, se razona que esto puede ser esperado ya que el grupo III de obesidad fue muy pequeño. Por lo tanto, no se encontró una correlación inversa entre los niveles bajos de Vitamina D e IMC ($r= 0.8$; $p = 0.34$).

A diferencia de otros estudios, en el nuestro se evaluó el grado de acantosis nigricans, predominando el grado II en los pacientes evaluados en un 28%. Por otra parte de acuerdo a los resultados, predomina un mayor índice cintura/cadera en el grupo 3 de obesidad, con una media de 0.97, confiriendo un mayor riesgo cardiovascular, lo cual es esperado en este tipo de pacientes.

En cuanto a las afecciones metabólicas, se encuentra que el 100% de los pacientes que presentan HbA1c en rango de diabetes presentan además niveles deficientes de vitamina D, esto concuerda con la literatura que explica como la vitamina D puede afectar la secreción y acción de la insulina. Sería interesante estudiar a un mayor número de pacientes con presencia de hiperglucemias y demostrar la asociación.

En relación a las alteraciones en el perfil de lípidos, se encontró que la dislipidemia más frecuente fue la hipertrigliceridemia de forma general en el 72% de los

pacientes, a diferencia del estudio de Valle Leal y colaboradores, quienes encontraron alteración solo en el 39%.

Así como en el estudio de Dura-Travé, no hubo una gran diferencia entre los pacientes con obesidad en cuanto a niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, encontrándose prácticamente sin alteraciones. Llama la atención que los niveles de calcio se mantienen en cifras normales, esto se podría explicar que sea consecuencia de un hiperparatiroidismo secundario, que mantenga en la normalidad al calcio sérico por una mayor movilización de calcio del hueso con aumento de la pérdida renal de fósforo, aunque en nuestro paciente el fósforo fue normal-alto. Es importante destacar que no se realizó toma de niveles de PTH, para corroborar dicha información.

Con base a lo anterior, la importancia de la evaluación integral de los pacientes con diagnóstico de obesidad, incluyendo dentro de la búsqueda, complicaciones metabólicas principalmente, puede incluir la medición de niveles de vitamina D, pues no es un estudio de laboratorio que se realice de rutina en la población pediátrica, menos aún, en pacientes con condición de obesidad.

La información recopilada en este estudio es útil como base diagnóstica de una patología, que no es considerada como prioridad en la población pediátrica, ya que no es accesible en los centros de atención médica, solicitar y medir los niveles de la hormona en estudio, pues requiere de ciertos cuidados para el transporte de la muestra y procesamiento en unidades especializadas. Así mismo, estos resultados, nos proporcionan la pauta para el inicio de suplementación en pacientes deficientes de vitamina D, así como mejorar actividades humanas que nos proporcionen una mayor fuente de obtención, como prolongar la exposición a la luz solar y adoptar en la dieta diaria alimentos ricos en esta vitamina, a largo plazo, evitar las diversas complicaciones derivadas de su ausencia, y con esto poder lograr una mejor calidad de vida en pacientes con obesidad.

CONCLUSIONES

A pesar de que la muestra en este estudio fue de solo 25 pacientes, pone de relieve que sí existe disminución en los valores de vitamina D en más de la mitad de los pacientes evaluados en el hospital de pediatría de CMNO, concordante con los resultados de otras investigaciones realizadas con anterioridad en población adulta y pediátrica, aunque en menor proporción.

Por otra parte no se encontró correlación entre niveles bajos de vitamina D e IMC y/o resistencia a la insulina. La principal alteración metabólica es la hipertrigliceridemia en los pacientes evaluados, sin tener mayor prevalencia en la hipovitaminosis D.

Existe mayor frecuencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con hiperglucemia, similar a lo reportado en la literatura, sin embargo se desconoce la cronología de los eventos, si una es consecuencia de la otra o viceversa.

En nuestro país existen pocos estudios donde se evalúen niveles de vitamina D en niños con obesidad, será preciso diseñar más estudios en el futuro, en donde se evalué la composición corporal, el tipo de alimentación y horas de exposición solar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortega Cortes R. Costos económicos de la obesidad infantil y sus consecuencias. *Rev Med Inst Mex Seg Soc.* 2014; 52 (1): 8-11.
2. Bacardi GM, Jiménez Cruz A, Jones E, Guzman Gonzalez V. Alta prevalencia de obesidad y obesidad abdominal en niños escolares entre 6 y 12 años. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2007; 64: 62-369.
3. Gupta N, Goel K, Shah P, Misra A. Childhood obesity in developing countries: epidemiology, determinants and prevention. *Endocrine Rev.* 2012; 33 (1): 48-70.
4. Kaufer Horwitz M, Toussant G. Indicadores antropométricos para evaluar sobrepeso y obesidad en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2008; 65 (6): 502-518.
5. Del Rio Navarro B. Evaluación clínica y nutricia del niño con síndrome metabólico y obesidad. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010; 75 (2): 220-228.
6. Gutierrez JP, Rivera Donmarco J, Shamah Levy T, Villalpando Hernández S, Franco A, Cuevas Nasu L, et al. Encuesta nacional de salud y nutrición 2012. Instituto Nacional de Salud Pública. 2012.
7. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT 2016). Informe final de resultados, Cuernavaca, México. [Internet]. [Consultado 3 Oct 2020]. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2016/descargas.php>
8. Ortega Cortes R, Hurtado Lopez E, Lopez Beltran AL, Trujillo Trujillo X, Tlacuilo Parra JA, Colunga Rodriguez C. Caracterización de niños obesos con y sin diagnóstico de síndrome metabólico en un Hospital Pediátrico. *Rev Med Inst Mex Seg Soc.* 2014; 52 (1): 48-56.
9. Gardner David G, Shoback D. Greenspan Endocrinología Básica y Clínica. 10a ed. México: Mc Graw Hill; 2018.
10. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015; 55 (9):1193-205.
11. Zuluaga Espinosa NA, Alfaro Velazquez JM, et al. Vitamina D, nuevos paradigmas. *Medicina & Laboratorio.* 2011; 17: 211-246.
12. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015 Apr;16(4):341-9.
13. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Recomendaciones de consenso mundial sobre prevención y manejo del raquitismo nutricional. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 394.

14. Mendoza-Zubieta V, Reza-Albarrán A. Vitamina D, obesidad y resistencia a la insulina: Un triángulo no tan amoroso. *Rev Endocrinol Nutr.* 2011; 19 (4): 136-139.
15. Brinkmann K, Le Roy C, Iñiguez G, Borzutzky A. Deficiencia severa de vitamina D en niños de Punta Arenas, Chile: influencia de estado nutricional en la respuesta a suplementación. *Rev chil pediatr.* 2015 Jun; 86(3): 182-188.
16. Miraglia del Giudice E, Grandone A, Cirillo G, Capristo C, Marzuillo P, Di Sessa A, et al. Bioavailable Vitamin D in Obese Children: The Role of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Oct;100(10):3949-55.
17. Thompson N, Mansfield B, Stringer M, Stewart B, Potter J, Fernengel K. An evidence-based resource for the management of comorbidities associated with childhood overweight and obesity. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2016 Oct;28(10):559-570.
18. López-González D, Méndez-Sánchez L, Guagnelli MA, Clark P. Deficiencia de vitamina D en la edad pediátrica. Una oportunidad de prevención. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2015 Ago; 72(4): 225-234.
19. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013 Apr;97(4):774-81.
20. Cediél G, Corvalán C, López de Romaña D, Mericq V, Uauy R. Prepubertal Adiposity, Vitamin D Status, and Insulin Resistance. *Pediatrics.* 2016 Jul;138(1):e20160076.
21. Radhakishun N, Van Vliet M, Von Rosenstiel I, Weijer O, Diamant M, Beijnen J, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in Dutch multi-ethnic obese children. *Eur J Pediatr.* 2015 Feb;174(2):183-90.
22. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain M, et al. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr & Diabetes.* 2017; 7 :248.
23. Rontoyanni VG, Avila JC, Kaul S, Wong R, Veeranki SP. Association between Obesity and Serum 25(OH)D Concentrations in Older Mexican Adults. *Nutrients.* 2017 Jan 31;9(2):97.
24. Elizondo-Montemayor L, Ugalde-Casas PA, Serrano-González M, Cuello-García CA, Borbolla-Escoboza JR. Serum 25-hydroxyvitamin d concentration, life factors and obesity in Mexican children. *Obesity (Silver Spring).* 2010 Sep;18(9):1805-11.

25. Peterson CA, Tosh AK, Belenchia AM. Vitamin D insufficiency and insulin resistance in obese adolescents. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2014 Dec;5(6):166-89.
26. Zhou JC, Zhu YM, Chen Z, Mo JL, Xie FZ, Wen YH, et al. Oral vitamin D supplementation has a lower bioavailability and reduces hypersecretion of parathyroid hormone and insulin resistance in obese Chinese males. *Public Health Nutr.* 2015 Aug;18(12):2211-9.
27. Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de Vitamina D. *Med Clin (Barc)* 2014; 142 (3): 125-131.
28. Mohammadian S, Mortezaazadeh R, Zaeri H, Vakili MA. Relationship between 25-Hydroxy Vitamin-D and Obesity in 2-7 years old Children Referred to a Paediatric Hospital in Iran. *J Clin Diagn Res.* 2014 Sep;8(9):06-8.
29. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Raquitismo Carencial. Guía de Referencia Rápida: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019. [Internet]. [Consultado 12 Ene 2021]. Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
30. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Kaunas).* 2019 Aug 28;55(9):541.
31. Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, Grgic I, Jakopcic I, Stimac D, Wensveen F, Orlic L. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease?. *World J Gastroenterol.* 2016 Nov 21;22(43):9488-9505.



ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

PROTOCOLO DE TESIS
NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA
DE OBESIDAD DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE
PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

Número de paciente: _____

Fecha de Nacimiento: _____

Fecha de Diagnóstico: _____

Datos sociodemográficos:

1. Edad _____
2. Género: a. Masculino ____ b. Femenino ____
3. Edad al diagnóstico: _____
4. Años de evolución de la enfermedad: _____
5. Nivel de actividad física: a. Sedentario ____ b. Bajo ____ c. Medio ____ d. Alto ____

Condición clínica y datos bioquímicos:

6. Talla actual: _____ 7. Peso: _____ 8. Percentil de IMC: _____ 9. Puntuación Z: _____
10. Grado de acantosis nigricans: _____
11. Circunferencia de cintura: _____ 12. Circunferencia de cadera: _____ 13. Índice de cintura/cadera: _____
14. Niveles de glucosa: _____ 15. Niveles de insulina: _____ 16. HOMA: _____
17. Niveles de Vitamina D sérica (25OHD): a. Deficiente <12 ng / mL ____ b. Insuficiente (12 a 20 ng / mL) ____ c. Suficiente 20 a 100 ng / mL ____
18. Niveles de calcio _____ 19. Niveles de fósforo _____ 20. Niveles de fosfatasa alcalina _____
21. Niveles de colesterol _____ 22. Niveles de HDL _____
23. Niveles de LDL _____ 24. Niveles de VLDL _____ 25. Niveles de triglicéridos _____
26. Niveles de HbA1C: _____ 27. Niveles de ácido úrico: _____
28. Tratamiento Actual: a. Dieta y ejercicio ____ b. Dieta, ejercicio y metformina ____
29. Si está en tratamiento con metformina, ¿durante cuánto tiempo ha utilizado el tratamiento? _____.

Anexo 2. Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:
**NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE OBESIDAD DE LA UNIDAD
MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

Guadalajara, Jalisco a _____ de _____ de 2021. Número de registro institucional: _____

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO: Se me ha explicado que la finalidad del estudio consiste en determinar la asociación entre la obesidad (enfermedad sistémica multifactorial la cual ya se considera como una epidemia mundial, que afecta muchos órganos y que tiene complicaciones graves a largo plazo;) y los niveles de Vitamina D (hormona que juega un papel importante en la regulación del calcio y la salud ósea, así como la integridad del sistema inmune, entre otras). Los individuos con obesidad presentan un 35% más prevalencia de deficiencia de Vitamina D comparado con individuos con peso normal. La deficiencia de vitamina D provoca una disminución de la absorción intestinal de calcio y fósforo de la dieta, con reducción del calcio sérico, causando debilidad muscular, dificultad para pararse y caminar. Se me ha dicho que este estudio se realizará por medio de la exploración física propia de la consulta además de exámenes de laboratorio agregados a los que cada consulta se suele pedir.

Se me informó de manera clara, con palabras entendibles, hasta satisfacer mi deseo de información, el motivo para la realización de este estudio y que la participación de mi hijo implica lo siguiente con respecto a:

PROCEDIMIENTO: En la consulta de mi hijo por el padecimiento de base que tiene (obesidad) además de la exploración física de rutina, se añadirá la toma de perímetros de abdomen, cintura y cadera, peso y talla. Se le tomarán los exámenes de laboratorios que por rutina se le ordenan en cada consulta además de la toma de valores séricos de vitamina D, lo que consiste en extraer una muestra de sangre, una cantidad máxima de 10 ml, lo cual equivale a 2 cucharadas cafeteras; acompañaré a mi hijo en todo momento y el investigador estará con nosotros para aclarar cualquier duda que tengamos. Al final los resultados serán recabados por el investigador y resguardados, siempre cuidando la confidencialidad o privacidad de mi hijo.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS: durante la exploración física no se experimenta ninguna molestia. La toma de exámenes de sangre puede provocar molestia o dolor, además de un subsecuente moretón en algunos casos; sin embargo, es parte de cualquier consulta de endocrinología.

BENEFICIOS: Sé que este estudio dará a conocer los valores séricos de la vitamina D de mi hijo, en caso de tener alteración en esta hormona tal como deficiencia o insuficiencia se ofrecerá iniciar tratamiento y que esto ayudará para que en el futuro se pueda apoyar a los pacientes con problemas similares.

INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO: Recibiré información por parte del equipo de investigación sobre los resultados obtenidos, así como las implicaciones que esto pudiera tener en la salud de mi hijo y en dado

caso hacer una intervención.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD: Todos los datos recolectados de mi hijo durante y posterior a la realización de este estudio serán confidenciales, otorgándole un número para reconocer su información y en caso de publicar los resultados del estudio, los investigadores se comprometen a no identificar a mi hijo, además de mantener respeto y guardar la confidencialidad; si existiera remuneración económica en torno a este protocolo de investigación, mi hijo ni yo, como padre/madre o tutor, según corresponda, no tendríamos ningún beneficio económico del mismo.

MANIFIESTO QUE LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO ES VOLUNTARIA Y SIN NINGUNA PRESIÓN Y QUE EN CUALQUIER MOMENTO QUE YO LO DECIDA PODRÉ CANCELAR LA PARTICIPACIÓN DE MI HIJO, PUDIENDO O NO EXPRESAR EL MOTIVO, POR TANTO, YO

SI AUTORIZO NO AUTORIZO
QUE SE INCLUYA A MI HIJO EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
ACEPTO QUE LOS RESULTADOS DE ESTE ESTUDIO SEAN PUBLICADOS Y LLEVADOS A FOROS DE INVESTIGACION
SI AUTORIZO NO AUTORIZO
CON EL ASENTIMIENTO (AUTORIZACION) DE MI HIJO MEDIANTE MI FIRMA EN ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

NOMBRE Y FIRMA DE PADRES,
TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN OBTIENE EL
CONSENTIMIENTO

NOMBRE Y FIRMA
TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA
TESTIGO

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con los investigadores responsables: Dra. Anaid Montserrat López Mora, residente de Endocrinología Pediátrica en esta unidad, celular 3325376562; y/o Dra. Ana Laura López Beltrán, adscrito al servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente, teléfono 3334914916. En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse al: Comité de Ética en Investigación 1302 del IMSS: Avenida Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, CP 44340. Teléfono (33) 36 68 30 00 extensión 32696 y 32697. En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx.

Anexo 3. Carta de asentimiento

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD



Carta de asentimiento en menores de edad (6 a 17 años)

Nombre del estudio: **NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE OBESIDAD DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

Número de registro institucional **Pendiente**

Hola. Permíteme explicarte; la finalidad de este estudio consiste en determinar la asociación entre la obesidad (enfermedad sistémica multifactorial la cual ya se considera como una epidemia mundial, que afecta muchos órganos y que tiene complicaciones graves a largo plazo;) y los niveles de Vitamina D (hormona que juega un papel importante en la regulación del calcio y la salud ósea, así como la integridad del sistema inmune, entre otras).

Mi nombre es Anaid Montserrat López Mora, soy pediatra y residente de segundo año de la subespecialidad de endocrinología pediátrica y trabajo en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Actualmente estamos realizando un estudio para medir los niveles en sangre de vitamina D en pacientes que presentan obesidad.

Tu participación en el estudio consistiría en pesarte, medir, tomar la medida de tu cintura, abdomen, cadera, tomar algunos exámenes de laboratorio, recoger esos datos y pasarlos a una hoja de recolección de datos la cual no llevará tu nombre y solamente un número que te será asignado.

Tu participación en el estudio es voluntaria, es decir, aun cuando tus papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en el estudio. También es importante que sepas que, si en un momento dado ya no quieres continuar en el estudio, no habrá ningún problema, o si no quieres responder a alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema.

Esta información será confidencial. Esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas o resultados sin que tú lo autorices, solo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio y tus padres.

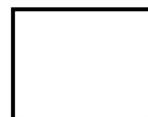
Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una **(x)** en el cuadrito de abajo que dice "Sí quiero participar" y escribe tu nombre. Si **no** quieres participar, déjalo en blanco

Si quiero participar

Nombre: _____

Nombre y firma de la persona que obtiene el
asentimiento _____

Fecha: _____



Anexo 4. Carta de confidencialidad

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Guadalajara, Jalisco a 02 de junio de 2021

El C. Ana Laura López Beltrán, investigador responsable del proyecto titulado "NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE OBESIDAD DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE" con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 724, Colonia Independencia C.P. 44360, Guadalajara, Jalisco; a 02 de junio de 2021, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos, y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

ACEPTO

Ana Laura López Beltrán



NOMBRE Y FIRMA

Anexo5. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Enero-febrero	Marzo-abril	Mayo-junio	Julio-agosto	Septiembre-octubre
Revisión bibliográfica					
Elaboración de protocolo					
Revisión por el comité					
Recopilación de datos o trabajo de campo					
Codificación, procesamiento y análisis de información					
Entrega del trabajo final y/o publicación de resultados					

Anexo6.

4/10/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1302.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC IGNACIO GARCÍA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

Registro COPEPRI 17 CI 14 039 045

Registro CONBOÉTICA CONBOÉTICA 14 CEI 001 2018022

FECHA: Lunes, 04 de octubre de 2021

Dra. ANA LAURA LOPEZ BELTRAN

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE OBESIDAD DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

R-2021-1302-067

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

M.E. Ruth Alejandrina Castillo Sánchez

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

IMSS

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD