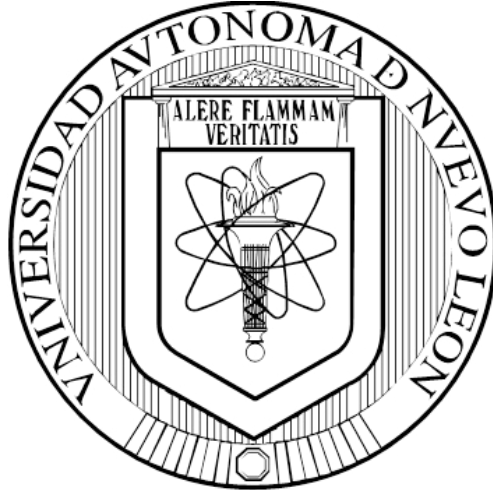


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



**“PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE 25 HIDROXIVITAMINA D EN
NEONATOS DE TÉRMINO SANOS”**

POR

ERIKA DEL CARMEN OCHOA CORREA

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

ABRIL, 2017

**“PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE 25 HIDROXIVITAMINA D
EN NEONATOS DE TÉRMINO SANOS”**

Aprobación de la tesis:

**Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos
Director de la tesis**

**Dr. med. Isaías Rodríguez Balderrama
Co-director**

**Dr. med. Donato Saldívar Rodríguez
Miembro**

**Dr. med. Consuelo Treviño Garza
Miembro**

**Dr. med. Laura Elia Martínez de Villarreal
Miembro**

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios la oportunidad de finalizar este proyecto académico; confiada que se convertirá en una herramienta para continuar en este camino de ayuda al prójimo con profesionalismo, humanidad, humildad y calidez.

Agradezco a mi compañero de vida Carlos todo su amor, comprensión y apoyo para culminar este proyecto, a mis hijos Sofía y Diego a pesar de sentir mi ausencia por muchas horas para consumir este sueño, siempre al final de cada día me regalaron una hermosa sonrisa que fue mi motor para continuar hasta el final.

A mis padres, mis pilares y ejemplo de vida, que gracias a sus valores y amor al trabajo he podido avanzar en cada etapa académica. A mis hermanos y amigos que me ayudaron en los momentos de mayor debilidad y siempre confiaron en mí.

Al Dr. Manuel de la O por creer en este proyecto y guiarme de manera incondicional para concluirlo con éxito. Al Dr. Pedro García por brindarme todo su apoyo en esta investigación. A todos mis profesores del Programa de Doctorado en Medicina y a los miembros de la Comisión Doctoral por compartir su experiencia y conocimiento para desarrollar este manuscrito. A todo el personal médico, administrativo, de enfermería y laboratorio por las facilidades que me brindaron.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I	1
1. <i>Resumen</i>	1
CAPÍTULO II	2
2. <i>Introducción</i>	2
2.1 Historia y descubrimiento de vitamina D.....	3
2.2 Bioquímica, metabolismo, y mecanismo de acción	6
2.3 Fuente exógena.....	9
2.4 Producción endógena.....	12
2.5 Metabolismo de activación.....	15
2.6 Transporte	18
2.7 Internalización.....	18
2.8 Mecanismo de acción	19
2.9 Regulación del metabolismo fosfo-cálcico.....	21
2.10 Tejidos Blanco	22
2.11 Transporte placentario	30
2.12 Niveles de vitamina D en el embarazo	30
2.13 Efectos de la vitamina D	31
2.14 Evaluación del Estado de Vitamina D.....	31
2.15 Niveles de vitamina D: suficiencia, deficiencia, e insuficiencia	32
2.16 Deficiencia de vitamina D	33
2.17 Epidemiología	35
2.18 Factores de riesgo para deficiencia de vitamina D	36
2.19 Etiología.....	37
2.20 Deficiencia de Vitamina D en el embarazo	37
2.21 Deficiencia de Vitamina D en madres adolescentes	38
2.22 Vitamina D en el feto	38
2.23 Deficiencia de Vitamina D en el neonato	40
2.24 Vitamina D y lactancia materna	40

2.25 Deficiencia de Vitamina D en la infancia.....	41
2.26 Estrategias de tratamiento y suplementación de vitamina D	42
CAPÍTULO III	45
3. Hipótesis	45
CAPÍTULO IV.....	46
4. <i>Objetivos</i>	46
4.1 Objetivo general.....	46
4.1 Objetivo secundarios	46
CAPÍTULO V.....	47
5. <i>Material y métodos</i>	47
5.1 Selección de la población de estudio.....	48
5.2 Realizar el llenado de la hoja de captura y cuestionario de frecuencia de alimentos con vitamina D.....	49
5.3 Recolección de muestras, traslado y proceso de centrifugación y congelación del suero.....	51
5.4 Procesar la prueba de 25 OHD por el método de ELISA.....	52
5.5 Fundamento del ensayo	54
5.6 Descripción del proceso	55
5.7 Materiales	55
5.8 Preparación del reactivo	56
5.9 Procedimiento de ensayo	58
5.10 Cálculo de resultados	62
5.11 Typical data	63
5.12 Rango de detección.....	63
5.13 Análisis estadístico	64
CAPÍTULO VI.....	66
6. <i>Resultados</i>	66
CAPÍTULO VII.....	76

7. <i>Discusión</i>	76
CAPÍTULO VIII	81
8. <i>Conclusión</i>	81
CAPÍTULO IX	82
9. <i>Anexos</i>	82
9.1 ANEXO 1. Carta de Comité de Ética	82
9.2 ANEXO 2. Consentimiento informado	84
9.3 ANEXO 3. Hoja de captura	92
9.4 ANEXO 4. Cuestionario de frecuencia alimentaria de calcio y vitamina D	94
9.5 ANEXO 5. Clasificación de fototipos de Fitzpatrick	96
9.6 ANEXO 6. Evaluación Capurro	97
9.7 ANEXO 7. Escala de Apgar	98
9.8 ANEXO 8. Clasificación de Fenton	99
9.9 ANEXO 9. Carta de aceptación de publicación	100
CAPÍTULO X	101
Bibliografía.....	101
CAPÍTULO XI	108
Resumen autobiográfico.....	108

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Vitamina D: precursor, forma de transporte y forma activa.....</i>	<i>7</i>
<i>Tabla 2. Fuentes dietéticas, suplementarias, y farmacológicas de vitamina D2 y D3.....</i>	<i>10</i>
<i>Tabla 3. Clasificación de Fototipos de Fitzpatrick.....</i>	<i>15</i>
<i>Tabla 4. Clasificación de Niveles de Vitamina D.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabla 5. Variables demográficas y somatometría de las madres.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabla 6 Variables neonatales.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabla 7. Comparación de 25(OH)D sérica neonatal total y dividida en madres adolescentes y adulta.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabla 8. Comparación de 25(OH)D sérica materna y fototipos maternos.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabla 9. Consumo de vitamina D por dieta y suplemento.....</i>	<i>74</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Estructura molecular de la vitamina D</i>	2
<i>Figura 2. Radiografías de paciente con raquitismo.</i>	3
<i>Figura 3. Estructura molecular de la vitamina D</i>	6
<i>Figura 4. Vitamina D: estructura bioquímica, síntesis, metabolismo, tejidos blanco, y mecanismo de acción.</i>	7
<i>Figura 5. Estructura de análogos sintéticos de vitamina D</i>	11
<i>Figura 6. Síntesis cutánea de vitamina D</i>	12
<i>Figura 7. Metabolismo de activación de la vitamina D: síntesis cutánea, hidroxilación hepática y renal.</i>	16
<i>Figura 8. Heterodimero 1,25(OH)D-VDR-XXR.</i>	19
<i>Figura 9. Representación del metabolismo de la vitamina D para función esquelética y no esquelética.</i>	20
<i>Figura 10. Vitamina D en homeostasis fosfo-cálcica</i>	21
<i>Figura 11. Efectos de vitamina D en la estimulación de formación ósea.</i>	23
<i>Figura 12. Mecanismo de transporte intestinal de calcio y el efecto de vitamina D.</i>	24
<i>Figura 13. Efectos renales de la vitamina D.</i>	26
<i>Figura 14. Efectos extraesqueléticos de la vitamina D.</i>	28
<i>Figura 15. Esquema de Metodología</i>	47
<i>Figura 16. Recolección de sangre venosa materna</i>	51
<i>Figura 17. Toma de sangre capilar de talón en neonato</i>	51
<i>Figura 18. Centrifugación de muestras maternas</i>	52
<i>Figura 19. Equipo Cobas 6000 Hitachi (Roche – Suiza) para procesamiento de muestras por el método de inmunoensayo enzimático</i>	53
<i>Figura 20. Kit de ELISA para vitamina D3 Cloud-Clone Corp®</i>	53
<i>Figura 21. Interior de Kit ELISA para vitamina D3 Cloud-Clone Corp.®, donde incluye una solución estándar, los reactivos A y B, así como sus respectivos diluyentes y la solución stop</i>	54

<i>Figura 22. Placa recubierta con 96 pocillos</i>	<i>56</i>
<i>Figura 23. Dilución del stock estándar</i>	<i>57</i>
<i>Figura 24. Agregar las diluciones estándar a cada pocillo</i>	<i>58</i>
<i>Figura 25. Llenar las micropipetas con 50 µl del Reactivo A</i>	<i>59</i>
<i>Figura 26. Vaciar los 50 µl del Reactivo A en los 96 pocillos</i>	<i>60</i>
<i>Figura 27. Retirar las micropipetas después de agregar el Reactivo A</i>	<i>60</i>
<i>Figura 28. Agregar 100 µl de la solución del reactivo de Detección B a cada uno de los pocillos</i>	<i>61</i>
<i>Figura 29. Curva estándar típica (typical data)</i>	<i>63</i>

ÍNDICE DE GRÁFICAS

<i>Gráfica 1. Correlación lineal entre los niveles de 25(OH)D de la madre con los niveles séricos de 25(OH)D de los neonatos.....</i>	<i>69</i>
<i>Gráfica 2. Correlación lineal entre los niveles de 25(OH)D de madres adolescentes con los niveles séricos de 25(OH)D de sus neonatos.....</i>	<i>70</i>
<i>Gráfica 3. Correlación lineal estadísticamente significativa entre los niveles de 25(OH)D de madres adultas con los niveles de 25(OH)D de sus neonatos.....</i>	<i>71</i>
<i>Gráfica 4. Correlación lineal entre niveles de 25(OH)D neonatal y peso al nacimiento en el grupo de madres adolescentes.....</i>	<i>72</i>
<i>Gráfica 5. Correlación lineal entre niveles de 25(OH)D neonatal y el peso al nacimiento en el grupo de madres adultas.....</i>	<i>72</i>
<i>Gráfica 6. Medias de 25(OH)D maternas y neonatales, clasificado por estación del año al momento del nacimiento.....</i>	<i>75</i>

ÍNDICE DE ANEXOS

9.1 ANEXO 1. Carta de Comité de Ética	82
9.2 ANEXO 2. Consentimiento informado	84
9.3 ANEXO 3. Hoja de captura	92
9.4 ANEXO 4. Cuestionario de frecuencia alimentaria de calcio y vitamina D.....	94
9.5 ANEXO 5. Clasificación de fototipos de Fitzpatrick	96
9.6 ANEXO 6. Evaluación Capurro	97
9.7 ANEXO 7. Escala de Apgar	98
9.8 ANEXO 8. Clasificación de Fenton	99
9.9 ANEXO 9. Carta de aceptación de publicación	100

LISTA DE ABREVIATURAS

1,25(OH)₂D₂: 1,25-dihidroxitamina D₂, 1,25-dihidroxi ergocalciferol

1,25(OH)₂D₃: 1,25-dihidroxitamina D₃, 1,25-dihidroxicolecalciferol, calcitriol

25(OH)D: 25-hidroxitamina D,

25(OH)D₂: 25-hidroxi ergocalciferol, 25-dihidroxitamina D₂

25(OH)D₃: 25-hidroxicolecalciferol, 25-dihidroxitamina D₃, calcifediol, calcidiol

ATP: adenosina trifosfato

BMC: *bone mineral content*, contenido mineral óseo

C-25: carbono 25

Ca: Calcio

CSA: *cross-sectional area*, área de sección transversal

D₂: Ergocalciferol

D₃: Colecalciferol

DBP: proteína de unión a vitamina D

DNA: ácido desoxirribonucleico

FGF-23: factor de crecimiento de fibroblastos 23

HPL: lactógeno placentario humano

IFN- γ : interferón- γ

IOM: Institute of Medicine

mcg: microgramos

mL: mililitros

mM: milimol

mRNA: RNA mensajero, ácido ribonucleico mensajero

ng: nanogramos

Nmol: nanomol

OPG: osteoprotegerina

PAMP: pathogen-associated membrane pattern

PMCA: bomba de calcio de la membrana plasmática

PPR: protein-recognition receptor

Pre-D₃: previtamina D₃

PRL: prolactina

PTH: paratohormona

PTHrP: péptido relacionado a hormona paratiroidea

RANKL: ligando de receptor activador para el factor nuclear -KB

TLR: receptor toll-like

TLR: toll-like receptors

TNF- α : el factor de necrosis tumoral α

UI: unidades internacionales

UV: ultravioleta

UVB: Ultravioleta B

UVB: ultravioleta B

VDR: receptor de vitamina D

Capítulo I

1. RESUMEN

Introducción: La deficiencia de vitamina D materna y neonatal es un problema de salud pública mundial. En México no se conocen los valores séricos en la mujer embarazada y el recién nacido. El objetivo de este trabajo fue establecer la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en madres y sus neonatos y analizar factores de riesgo asociados.

Métodos: Estudio observacional, transversal y prospectivo. Se incluyeron 191 puérperas y sus neonatos de término. Se analizaron los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D (inmunoensayo enzimático) y se correlacionaron con factores de riesgo maternos y datos antropométricos neonatales.

Resultados: Se presentó deficiencia en el 61% de las madres y en 26% insuficiencia. El 98% de los neonatos mostraron deficiencia (66% severa). Existe una correlación positiva entre los niveles de Vitamina D de madres y neonatos ($r^2=0.173$; $p=0.017$). Los niveles más bajos se presentaron en otoño (15.75 y 6 ng/ml materna y neonatal, respectivamente). No hubo correlación entre los niveles de vitamina D materna y su alimentación, fototipo, tiempo de exposición solar o índice de masa corporal.

Conclusiones: Este es el primer estudio que muestra la existencia de una alta deficiencia de vitamina D en madres y sus neonatos mexicanos.

Palabras clave: deficiencia de vitamina D, neonatos, embarazo, mexicanos

Capítulo II

2. INTRODUCCIÓN

La vitamina D (**Figura 1**) es una vitamina liposoluble que se encuentra en el organismo, obtenida de forma endógena y exógena, participa en diversas funciones celulares y moleculares. El principal metabolito activo de la vitamina D es 1,25-dihidroxivitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃] participa en la homeostasis del calcio (Ca), y fosfato, estimulando su absorción intestinal, haciéndolo disponible para la mineralización ósea y el crecimiento esquelético. Su deficiencia provoca alteraciones esqueléticas por mineralización insuficiente, en niños en crecimiento se presenta clínicamente en forma de raquitismo, y en adolescentes y adultos con líneas epifisarias cerradas como osteomalacia, y a largo plazo su deficiencia latente causa osteoporosis, y fragilidad. (1–6) Recientemente ha sido objeto de mayor atención gracias al resurgimiento de la deficiencia de vitamina D y el raquitismo, también porque se ha encontrado evidencia de la asociación del metabolito activo en múltiples respuestas extra-esqueléticas que incluyen efectos en el sistema cardiovascular, metabolismo, inhibición de diferentes tipos de cáncer como mama, colon, y próstata; enfermedades inmunitarias como asma, diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal; infecciones respiratorias, como tuberculosis, alergia; en neurofisiología con funcionamiento y declive cognitivo, depresión.(4,5,7–9) La vitamina D puede

obtenerse de forma exógena en forma de nutrientes a través de los alimentos

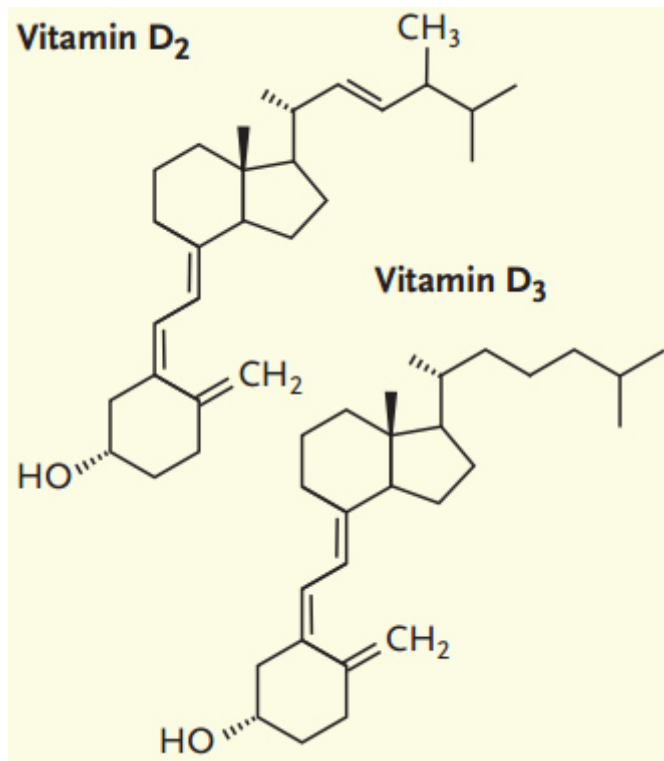


Figura 1. Estructura molecular de la vitamina D

FUENTE: Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266–81.

que naturalmente la contienen, alimentos fortificados, y suplementos, o mediante la síntesis endógena por la piel humana expuesta a luz solar o irradiación con rayos ultravioleta B (UVB).(5,8,10) De manera creciente se ha despertado interés en la vitamina D especialmente por razones como la aparente prevalencia mundial de su deficiencia, el descubrimiento de la presencia del receptor de vitamina D (VDR) en casi todos tejidos humanos y sitios de unión del genoma, por los cambios en el estilo de vida respecto al cuidado de la piel para evitar la exposición al sol, el uso de protectores solares, y sus posibles efectos en los niveles de vitamina D, y porque la actual dosis diaria recomendada de vitamina D no es capaz de proveer niveles óptimos en todos los grupos de edad.(5,7,10,11)

2.1 Historia y descubrimiento de vitamina D

En 1650 F. Glisson describió detalladamente un caso de raquitismo (**Figura 2**), la enfermedad ósea causada por la deficiencia de vitamina D, casi 270 años antes de que éste componente fuera descrito por primera vez en 1919 por Mellanby.(12) El aceite de hígado de bacalao



Figura 2. Radiografías de paciente con raquitismo.

Raedura metafisaria y cupping del radio y cúbito distal, y aspectos distales de segundo y quinto metacarpianos. Raedura metafisaria y cupping con involucro de femur distal bilateral, tibia y peroné distal y proximal. FUENTE: Stevens RL, Lyon C. Nutritional vitamin D deficiency: a case report. Cases J. 2009;2(1):7000.

se había usado por mucho tiempo con fines medicinales, pero su indicación para tratar el raquitismo no fue hasta 1824 por D. Scheutte. En 1906 se postuló la existencia de la necesidad de factores dietéticos para la prevención de enfermedades como raquitismo y escorbuto. Con el descubrimiento por McCollum y colaboradores de la vitamina A, un factor liposoluble no saponificable de la grasa de la leche que prevenía xeroftalmía en ratas, en 1919 Mellanby realizó un experimento con cachorros en los cuales provocó una enfermedad ósea de características similares al raquitismo en niños al alimentarlos exclusivamente con pan y leche baja en grasa, que fue prevenida al agregar a la dieta grasa de leche o aceite de hígado de bacalao, pero no con levaduras (vitaminas hidrosolubles B), ni con jugo de naranja (vitamina C).

En Viena en 1922 se realizó un estudio en el cual se demostró que la prevalencia de raquitismo en niños malnutridos podía ser curada con leche entera o aceite de hígado de bacalao. McCollum y colaboradores demostraron que el aceite de hígado de bacalao calentado, y oxidado no prevenía la xeroftalmía pero sí el raquitismo, por lo que determinaron la existencia de dos factores diferentes, el primero denominado vitamina A, y el otro el factor anti-raquítico. Posteriormente se descubrieron las vitaminas hidrosolubles, llamadas vitamina B, y la vitamina C llamado el factor anti-escorbuto, por esto llamaron al factor anti-raquítico como vitamina D. (12)

Por tradición se decía que el aire fresco y los rayos del sol eran buenos para prevenir el raquitismo. En 1919 Huldschinsky expuso a niños con raquitismo severo a irradiación UV con una lámpara de mercurio-cuarzo uno que otro día de 2 a 20 minutos durante 2 meses, teniendo especial cuidado en que los niños no se expusieran al sol ni recibieran suplementos alimenticios, y observó gran mejoría, en los rayos X evidenció depósito reciente de calcio. En 1921 Hess y Unger explicaron sus observaciones clínicas argumentando que la variación de incidencia de raquitismo se debía a variaciones estacionales de luz solar, y observaron que la luz solar era capaz de curar el raquitismo igual de bien que el aceite de hígado de bacalao.

En 1924 se hicieron estudios de manera simultánea que demostraron el rol de la importancia de la irradiación para prevenir y curar el raquitismo, de tal forma que se encontró que el hígado de ratas irradiadas podía curar el raquitismo en ratas raquíticas; el hígado y músculo de

ratas no irradiadas, podía ser activado al quitarlo de las ratas y someterlo a irradiación UV, y promovía el crecimiento y calcificación ósea cuando se le daba como alimento a ratas raquílicas no irradiadas; alimentos como la lechuga, trigo, aceite de semilla de algodón, poseían actividad anti-raquílica, y que el aceite de linaza tenía esta propiedad también gracias a una fracción no saponificable que era activada con irradiación UV en la ausencia de oxígeno.

El impacto del descubrimiento de la potencia de actividad anti-raquílica que se obtenía al irradiar alimentos como la leche entera, tuvo un impacto impresionante sobre la salud pública, provocando una disminución rápida de la prevalencia de raquitismo en edad pediátrica. Hess y colaboradores en 1925 aislaron el sitosterol del aceite de semillas de algodón que por sí solo no tenía actividad anti-raquílica, pero al exponerse a UV se lograba activar, mismo fenómeno que ocurría con el colesterol aislado de cerebro de ratas. Hess y Windaus intentaron encontrar esteroides con actividad anti-raquílica al exponerse a UV, y en sus experimentos pudieron encontrar el ergosterol, un esteroidefúngico del ergot, que poseía una alta actividad para curar el raquitismo en ratas. En 1931 se aisló el producto de la irradiación del ergosterol, por Reerink y colaboradores en los Países Bajos y por Windaus y colaboradores. El producto se llamó calciferol o vitamina D₂, que pudo curar por completo el raquitismo en ratas administrado a una dosis de 0.01 µg/día durante 2 meses. Windaus y su equipo lograron determinar que se trataba de un isómero del ergosterol. En 1928 Windaus fue galardonado con el premio Nobel en Química por su trabajo en la constitución de los esteroides y su conexión con las vitaminas.(13)

En 1935 Windaus y su equipo sintetizaron 7-dehidrocolesterol a partir del colesterol, y el producto de su irradiación fue llamado colecalciferol o vitamina D₃. Fue hasta 1937 cuando se aisló el 7-dehidrocolesterol de la piel de cerdo, que se convertía en un compuesto con actividad anti-raquílica al ser irradiado (D₃), y también se encontraba presente en piel de ratas y humanos, y en alimentos de origen animal como hígado o leche entera. En 1955 Velluz y colaboradores elucidaron los pasos completos de reacciones fotoquímicas y térmicas del ergosterol al calciferol. En 1980 Holick y su equipo describieron los pasos para la fotosíntesis del colecalciferol en la piel.(14)

2.2 Bioquímica, metabolismo, y mecanismo de acción

La vitamina D (**Tabla 1 y Figura 3**) pertenece a un grupo de secoesteroides liposolubles y colectivamente representa a las formas D₂ y D₃. (8) Existen tres compuestos de vitamina D biológicamente activos, dos de origen natural y otro sintético. La vitamina D₂, es derivada del ergosterol (provitamina D₂) un esteroles presente en plantas, y su metabolito activo es 1,25-dihidroxi-ergocalciferol [1,25(OH)₂D₂, 1,25-dihidroxivitamina D₂]. La vitamina D₃ se sintetiza a partir del 7-dihidrocolesterol (provitamina D₃) en la piel de mamíferos expuesta a radiación ultravioleta y su forma con actividad biológica es 1,25-dihidroxicolecalciferol [1,25(OH)₂D₃, 1,25-dihidroxivitamina D₃, calcitriol]. El metabolito sintético con acción biológica deriva del dihidrotaquisterol, un análogo sintético de la vitamina D, y es activad en el hígado en 25-hidroxitauquisterol. (10,15–18) La provitamina D₂ (ergosterol) y provitamina D₃ (7-dehidrocolesterol) son isomerizadas en la piel irradiada por la luz ultravioleta (UV) para formar previtamina D₂ y previtamina D₃, y posteriormente tienen una isomerización espontánea con cambios en su estructura de trienos, para crear la vitamina D₂ (ergocalciferol) en plantas, y vitamina D₃ (colecalciferol) en mamíferos, que tienen que pasar por

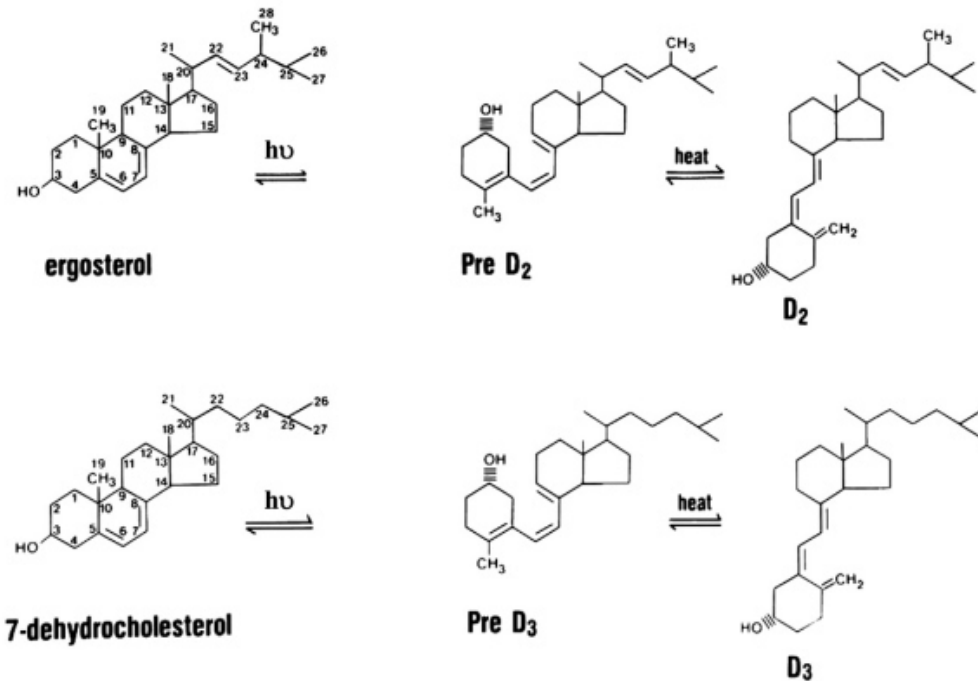


Figura 3. Estructura molecular de la vitamina D

FUENTE: Bikle D, S. Adams J, Christakos S. Vitamin D: Production, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Requirements. In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism

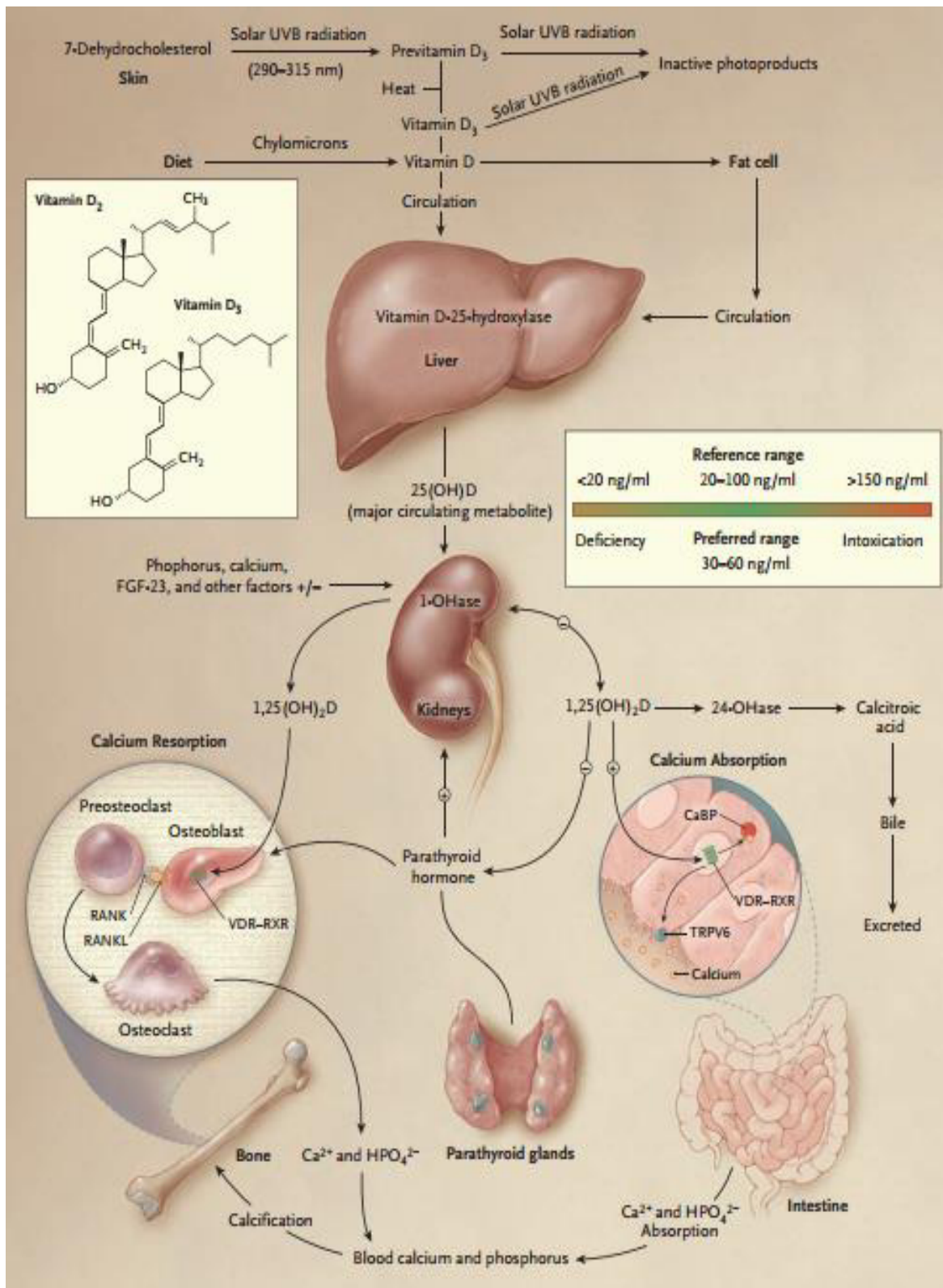
dos hidroxilaciones, la primera en el hígado que resulta en la 25-hidroxitamina D (25OH) o calcidiol, y otra en riñón dando lugar a 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)₂D] o calcitriol. (18–21)

En humanos la vitamina D se obtiene mediante aporte exógeno por la ingesta dietética, y por la síntesis fotoquímica endógena en la piel expuesta a radiación UVB, y tiene que someterse a modificaciones por medio de hidroxilación para llegar a la forma metabólicamente activa y en neonatos la reserva depende de factores relacionados al estado sérico de vitamina D materno y su paso vía transplacentaria, y posteriormente por ingesta y producción endógena (**Figura 4**). (10,15,16)

Tabla 1. Vitamina D: precursor, forma de transporte y forma activa		
	D₂	D₃
Precursor	Ergosterol o, Provitamina D ₂	7-dehidrocolesterol o, Provitamina D ₃
Isómero por irradiación	Previtamina D ₂	Previtamina D ₃
Isómero por termorregulación	Vitamina D ₂ o, Ergocalciferol	Vitamina D ₃ o, Colecalciferol
Forma de transporte *unida a proteínas	25(OH)D₂ o, 25-hidroxitamina D ₂ o, 25-hidroxi ergocalciferol	25(OH)D₃ o, 25-hidroxitamina D ₃ o, 25-hidroxicolecalciferol o, calcidiol o calcifediol
Forma activa	1,25(OH)₂D₂ o, 1,25-dihidroxitamina D ₂ o, 1,25-dihidroxi ergocalciferol	1,25(OH)₂D₃ o, 1,25-dihidroxitamina D ₃ o, 1,25-dihidroxicolecalciferol o, Calcitriol

Figura 4. Vitamina D: estructura bioquímica, síntesis, metabolismo, tejidos blanco, y mecanismo de acción.

(imagen siguiente página) Durante la exposición a radiación UVB solar, el 7-dihidrocolesterol en la piel es convertido a previtamina D₃, que es inmediatamente convertido a vitamina D en un proceso dependiente de calor. La exposición excesiva a luz solar degrada la previtamina D₃ y vitamina D₃ a fotoproductos inactivos. La vitamina D₂ y D₃ de fuentes alimentaria son incorporados a quilomicrones y transportados por el sistema linfático a la circulación venosa. La vitamina D (D₂ o D₃) sintetizada en la piel u obtenida por la dieta puede ser almacenada y liberada de los adipocitos. En la circulación la vitamina D está unida a la proteína de unión de vitamina D (DBP), que la transporta al hígado para convertirla por la enzima 25-hidroxisilasa en 25-hidroxitamina D [25(OH)D], la principal forma en la circulación y con la que se puede evaluar el estado de vitamina D, con un rango preferido entre 30 y 60 ng/ml. Esta forma de vitamina D no tiene actividad biológica y debe ser convertida en los riñones por la 25-hidroxitamina D-1 α -hidroxilasa (1-OHasa) a la forma biológicamente activa, 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)₂D]. La producción renal de 1,25(OH)₂D puede ser aumentada o disminuida por la concentración sérica de fósforo, calcio, y factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23). 1,25(OH)₂D aumenta su propia síntesis por retroalimentación negativa, y disminuye la síntesis y secreción de hormona paratiroidea (PTH) en las glándulas paratiroides. 1,25(OH)₂D aumenta la expresión de 25-hidroxitamina D-24-hidroxilasa (24-OHasa) para catabolizar 1,25(OH)₂D en ácido calcitroico, un componente hidrosoluble y sin actividad biológica que se excreta en la bilis. 1,25(OH)₂D aumenta la absorción intestinal de calcio en el intestino delgado al interactuar con el completo receptor de vitamina D-receptor X ácido retinoico (VDR-RXR) para elevar la expresión del canal epitelial de calcio (TRPV6) calbindina 9K, y proteína de unión a calcio (CaBP). 1,25(OH)₂D es reconocida por su receptor en osteoblastos, aumentando la expresión del receptor activador del ligando de factor nuclear- κ B (RANKL). RANK, el receptor para RANKL en preosteoclastos, se una a RANKL, que induce a la maduración a osteoclastos. Los osteoclastos maduros remueven calcio y fósforo del hueso, manteniendo los niveles séricos de calcio y fósforo, que en niveles adecuados, promueven la mineralización esquelética. **FUENTE: Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266–81.**



2.3 Fuente exógena

La cantidad de vitamina D que el ser humano puede consumir mediante la ingesta dietética es limitada, debido a que no existen muchos alimentos que sean ricos en ella. Por el consumo alimentario se puede obtener vitamina D en sus tres formas: D₂, D₃, y análogos sintéticos (**Tabla 2**). El ergocalciferol (D₂) se obtiene exclusivamente a través de la dieta, es absorbido en el duodeno y el yeyuno; su absorción es favorecida por la presencia de grasas. (15,22,23) Para asegurar un adecuado consumo de vitamina D, se deben ingerir alimentos que sean fuente rica de este nutriente de forma natural o mediante fortificación, o suplementos. Naturalmente existen pocos alimentos ricos en vitamina D. Los alimentos que la contienen de forma natural son principalmente el salmón, sardinas, caballa, atún, hígado de pescado, aceites de pescado, como el aceite de hígado de bacalao, yema de huevo, hongos irradiados con UV.(6,8,24,24,25) La leche materna tiene un bajo contenido en vitamina D que varía entre 4 y 100 UI/l dependiendo de las reservas maternas, la alimentación y la exposición solar de la madre.(26,27) Existen cuestionarios validados de frecuencias de alimentos para conocer el consumo de vitamina D y calcio diario y semanal.(28)

La vitamina D también puede obtenerse a partir de alimentos que han sido fortificados como los productos lácteos, especialmente la leche, yogur, margarina, y algunos jugos, particularmente de naranja, y cereales.(29) La suplementación de los diferentes alimentos con vitamina D se basa en asegurar un aporte poblacional que erradique el raquitismo y, en caso de alimentos para niños mayores y adultos, que prevenga la osteomalacia y la osteoporosis.(15) La leche de vaca natural tiene cerca de 50 UI de vitamina D, mientras que la leche fortificada tiene 400UI por litro, mismo que el yogur y el jugo de naranja.(22) Las fórmulas infantiles están fortificadas con vitamina D y la mayoría aportan un mínimo de 400 UI de vitamina D por litro de leche reconstituida siguiendo las recomendaciones de la American Academy of Pediatrics (AAP)(30) y la European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN).(31) El consumo promedio dietético de vitamina D es de 100-200 UI al día, siendo tan alto como 300-400 UI diarios en lugares donde el consumo de pescados es más elevado.(22)

Tabla 2. Fuentes dietéticas, suplementarias, y farmacológicas de vitamina D₂ y D₃+

Fuente	Contenido de vitamina D
NATURAL	
Salmón	
Fresco, salvaje (3.5 oz)	600-1000 UI D ₃
Fresco, granja (3.5 oz)	100-250 UI D ₃ o D ₂
Enlatado (3.5 oz)	300-600 UI D ₃
Sardinias enlatadas (3.5 oz)	300 UI D ₃
Caballa enlatada (3.5 oz)	250 UI D ₃
Atún enlatado (3.6 oz)	230 UI D ₃
Aceite hígado de bacalao (1 cucharada)	400-1000 UI D ₃
Hongos Shiitake	
Frescos (3.5 oz)	100 UI D ₂
Secados al sol (3.5 oz)	1600 UI D ₂
Yema de huevo	20 UI D ₃ o D ₂
Exposición a luz solar, radiación UVB (0.5 dosis mínima eritematosa)*	3000 UI D ₃
ALIMENTOS FORTIFICADOS	
Leche fortificada	100 UI/8 oz, usualmente D ₃
Jugo de naranja fortificado	100 UI/8 oz D ₃
Fórmulas infantiles	100 UI/8 oz D ₃
Yogurts fortificados	100 UI/8 oz, usualmente D ₃
Mantequilla fortificada	50 UI/3.5 oz, usualmente D ₃
Margarina fortificada	430 UI/3.5 oz, usualmente D ₃
Quesos fortificados	100 UI/3 oz, usualmente D ₃
Cereales para desayuno fortificados	100 UI/porción, usualmente D ₃
SUPLEMENTOS	
De prescripción	
Vitamina D ₂ (ergocalciferol)	50,000 UI/cápsula
Drisdol (vitamina D ₂) suplementos líquidos	8,000 UI/ml
Venta libre	
Multivitamínicos	400 UI vitamina D, D ₂ , o D ₃ **
Vitamina D ₃	400, 800, 1000, y 2000 UI
+Cifras de vitamina D aproximadas	
UVB: rayos ultravioleta B	
UI: unidades internacionales, equivale a 25 ng	
Para convertir de onzas a gramos multiplicar por 28.3. Para convertir onzas a mililitros multiplicar por 29.6	
*Una dosis mínima eritematosa 0.5 de radiación UVB se absorbe después de una exposición promedio de 5 a 10 minutos de brazos y piernas a sol directo. Depende de tiempo del día, estación, latitud, y sensibilidad cutánea.	
**Cuando el producto está etiquetado como vitamina D o calciferol, el producto usualmente contiene D ₂ ; colecalciferol o vitamina D ₃ indica que el producto contiene vitamina D ₃	
FUENTE: Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266–81.	

En situaciones de malabsorción intestinal de grasas, enfermedad celíaca, resección gástrica o intestinal, insuficiencia pancreática, enfermedad de Crohn, hepatopatías colestásicas, falla hepática moderada o leve, la absorción de vitamina D puede verse disminuida.(26,32) En pacientes que presentan ingesta de fármacos como anticonvulsivos, glucocorticoides, y fármacos que activan el receptor esteroideo y xenobiótico requieren dosis más elevadas de vitamina D.(32) Es posible que la absorción y efectividad de suplementos de vitamina D se vea afectada positivamente con dietas ricas en ácidos grasos mono-insaturados, presentes en alimentos como el aceite de oliva y de manera negativa con dietas ricas en ácidos grasos poli-insaturados.(33)

Los análogos sintéticos actualmente disponibles son el taquisterol, paricalcitol, y doxercalciferol(**Figura 5**). (34)

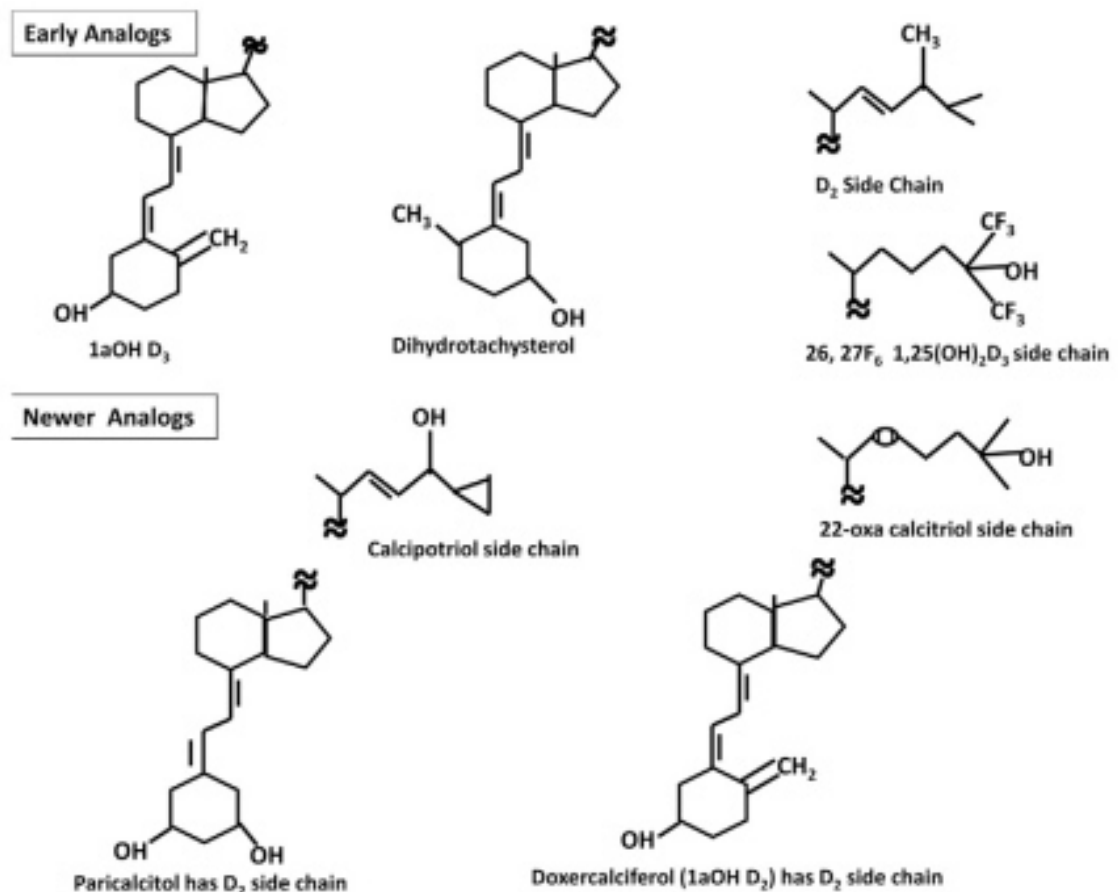


Figura 5. Estructura de análogos sintéticos de vitamina D

FUENTE: Bikle D, S. Adams J, Christakos S. Vitamin D: Production, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Requirements. In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism

2.4 Producción endógena

Se considera que el 80-90% de la vitamina D en seres humanos proviene de la síntesis cutánea a partir de la acción de la radiación UVB. (15,22) La vitamina D₃ o colecalciferol, principal fuente de producción endógena, es un secoesteroide que se produce mediante un proceso no enzimático de síntesis fotoquímica en la piel a partir del 7-dihidrocolesterol (**Figura 6**), y que para formar el compuesto activo [1,25(OH)D₃] involucra modificaciones moleculares (hidroxilación) en hígado y riñón, pero también se ha demostrado que los queratinocitos tienen capacidad para formar el metabolito activo. (8,10,17,34–36) En todos los estratos de la piel (epidermis, dermis, tejido celular subcutáneo) se encuentra disponible el 7-dihidrocolesterol (7-DHC). (8,37) En la epidermis, compuesta por el estrato basal, espinoso, granuloso, lúcido, y córneo, se encuentran las mayores concentraciones de 7-DHC, cerca del 65%, y más del 95% de la previtamina D₃ se encuentra en la epidermis viable (basal, espinoso, granuloso), por lo que no se remueve cuando

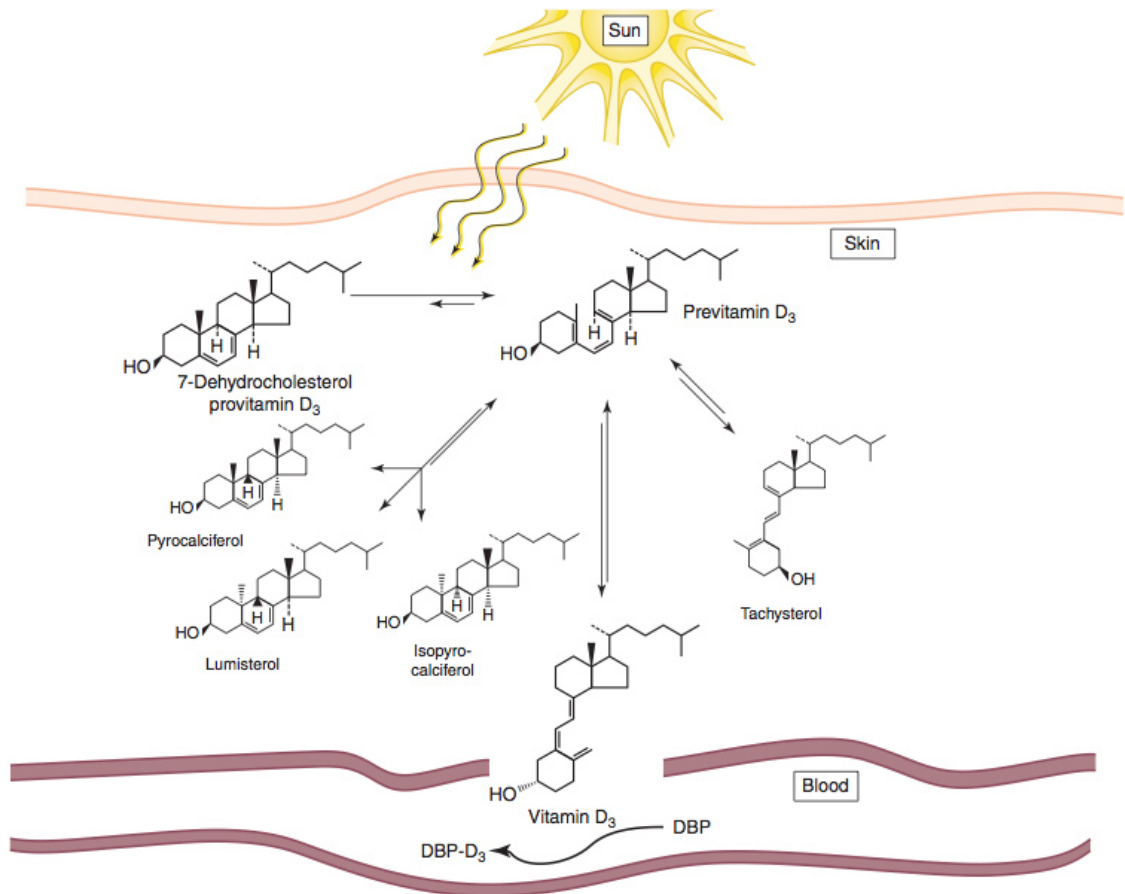


Figura 6. Síntesis cutánea de vitamina D

FUENTE: Vitamin D Chemistry. Univeristy of California Riverside. <<http://vitamind.ucr.edu/about/>>

la piel se lava.(8,37) En la piel, específicamente en la epidermis en el estrato basal y espinoso se encuentran las mayores concentraciones del 7-dihidrocolesterol (7-DHC), un precursor del colesterol, también llamado provitamina D₃. Con la radiación ultravioleta B (con máxima efectividad con una longitud de onda entre 290 y 310 nm) se rompe el anillo B del 7-DHC mediante un proceso de dos pasos sin participación de enzimas, y forma la previtamina D₃ (pre-D₃), un secosteroide termolábil que se en un proceso no catalítico sensible a la temperatura de la piel, se isomeriza mediante un reacomodo de la estructura de trieno para formar D₃ (colecalfiferol), lumisterol₃ y taquisterol₃, estos dos últimos sin actividad en el metabolismo del calcio. (8,10,38–40) Con la exposición solar prolongada los niveles de previtamina D₃ pueden alcanzar sus niveles máximos, pero no habrá una producción de cantidades tóxicas de D₃ gracias a la conversión a lumisterol y taquisterol, que son biológicamente inertes.(8,10) La vitamina D₃ también es sensible a la radiación UV, y puede ser inactivada mediante fotoisomerización a productos inertes como suprasterol 1 y 2, y a 5,6-trans-vitamina D₃Por lo anterior, el exceso de exposición solar es causa infrecuente de intoxicación por vitamina D.(8,26,41)

En una investigación realizada en ratones por Kühn y colaboradores (38), se estudió el impacto que tenía la ingesta de 7-DHC sobre el metabolismo de la vitamina D y colesterol, esperando un aumento en los niveles epidérmicos de 7-DHC, sin embargo, encontraron un aumento dosis dependiente en la acumulación hepática y renal de D₃ en aquellos ratones alimentados con 7-DHC durante 7 días, pero los niveles séricos de 25(OH)D₃, que es el principal biomarcador utilizado para la evaluación del estado de vitamina D, no se vieron afectados, tampoco las concentraciones de 7-DHC en piel, suero, hígado o riñón, por lo que concluyeron que la cantidad consumida de 7-DHC era muy pequeña para producir cambios en las concentraciones corporales, la 7-DHC se catabolizaba a oxisteroles, o la síntesis endógena de 7-DHC disminuía tras su ingesta, por lo tanto, el rol de la administración dietética de 7-DHC en el metabolismo de la vitamina D, permanece inconcluso y requiere más investigación, por lo que su administración no debe reemplazar el actual tratamiento de la deficiencia de vitamina D.

Hay varios factores que influyen en la producción de la vitamina D en la piel, sobre todo de carácter ambiental, pues teniendo en cuenta que se necesita exposición a luz ultravioleta, cualquier factor que altere su irradiación en piel, afectará la síntesis de D₃. Cabe notar que los rayos solares UVB se absorben por el ozono de la atmósfera, así mismo el vidrio no les permite el paso. La radiación puede variar dependiendo de la intensidad de radiación ultravioleta, el tiempo de exposición solar, la latitud, altitud, estación, hora, contaminación ambiental, la pigmentación de la piel por parte de la melanina, y el área de superficie expuesta a la luz solar. (8,22,24) Otros factores que repercuten en el grado de irradiación de la piel es el tipo de vestimenta usado, y uso de bloqueadores o protectores solares.(34)

La melanina, un pigmento natural de la piel sintetizado por los melanocitos en el estrato basal, absorbe los fotones de la UVB y se comporta como un protector solar natural, reduciendo la efectividad de la radiación para la producción de D₃, por esa razón las personas de piel oscura requieren hasta 5 a 10 veces más exposición solar que las de piel clara para sintetizar cantidades similares de vitamina D.(18,37,42,43)

En invierno en latitudes mayores o menores a 33°, hay un aumento en el ángulo de cenit del sol, por lo que los fotones UVB en la luz solar que alcanza la atmósfera tienen un trayecto más largo, produciendo una mayor dispersión y mayor absorción por parte del ozono, mismo fenómeno que ocurre por las mañanas y tarde-noche, por lo que la irradiación en piel bajo estas condiciones de exposición resulta en una pobre o nula producción de D₃.(8,43) Por esa razón en regiones del lejano norte o sur a pesar de haber luz solar casi las 24 horas del día, o en regiones cercanas al ecuador, solamente llegan a la piel suficientes fotones UVB entre 10:00 a 15:00 horas para la producción de D₃.

Se ha descrito que, en zonas urbanas con niveles altos de dióxido de nitrógeno y ozono, como Los Ángeles, California y Ciudad de México, México, llegan a la piel pocos fotones UVB para la síntesis de D₃. (8)

Tabla 3. Clasificación de Fototipos de Fitzpatrick			
	CLASIFICACIÓN	REACCIÓN A UNA MODERADA EXPOSICIÓN SOLAR*	COLOR DE PIEL
MELANOCOMPROMETIDA	I	Quemadura y no bronceado	Blanca pálida
	II	Quemadura y bronceado mínimo	Blanca pálida
	III	Quemadura y bronceado intenso	Blanca
MELANOCOMPETENTE	IV	Bronceado, no quemadura	Morena ligera
	V	Bronceado, no quemadura	Morena
	VI	Bronceado, no quemadura	Negra

*30 minutos de exposición solar sin protección, por ejemplo: sin bloqueador solar, en un pico de la estación (primavera o verano)

El color de la piel se puede evaluar con la Clasificación de fototipo de piel de Fitzpatrick, (Tabla 3) que fue desarrollada en 1975 y tiene como objetivo catalogar a los individuos dependiendo de la reacción o respuesta cutánea a una exposición moderada al sol, mínimo 30 minutos de exposición solar sin protección, en un pico de las estaciones de primavera o verano. Dividen a la población en dos grupos: la melanocomprometida, que al ser expuesta a la luz solar por 30 minutos presentan quemaduras (tipos I, II, III) y la melanocompetente (tipos IV, V, VI), que al exponerse a la luz solar la piel presenta bronceado sin quemaduras. (44,45)

2.5 Metabolismo de activación

Para formar el compuesto con actividad biológica en el humano es necesario que la vitamina D sufra de dos hidroxilaciones para formar el metabolito activo 1,25-dihidroxitamina D₃ (Figura 7). (10,15,46) En el hígado la vitamina D es hidroxilada en el carbono 25 (C-25) por CYP2R1, la 25-hidroxilasa más importante, en 25-hidroxi ergocalciferol o 25-dihidroxitamina D₂ [25(OH)D₂] y 25-hidroxicolecalciferol o 25-hidroxitamina D₃ [25(OH)D₃], también llamado calcifediol o calcidiol, y liberan el producto 25(OH)D a la circulación sanguínea y no en bilis. El 25(OH)D es la principal forma de transporte en sangre, es biológicamente inactivo a menos que

se presente en concentraciones de intoxicación. El mejor indicador del estado de vitamina D es la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], que es la principal forma de transporte en sangre. (10,15,17,18,21,47,48)

La hidroxilación es mediada por la enzima 1 α -hidroxilasa, y la actividad de ella está regulada de tal manera que el calcitriol (1,25(OH)₂D₃) solamente sea secretado en condiciones apropiadas para mantener una adecuada homeostasis del calcio. La hidroxilasa es activada por la paratohormona (PTH), hipocalcemia, hipofosfatemia, deficiencia dietética de vitamina D, calcio y fosfato, y probablemente por la prolactina y estrógenos, y es inhibida ingesta aumentada de vitamina D, calcio y fosfato, por FGF23 (regulado por ingesta aumentada de fósforo), calcitonina, hipercalcemia, y por la propia 1,25(OH)₂D cuando ésta está elevada. (10,15,46)

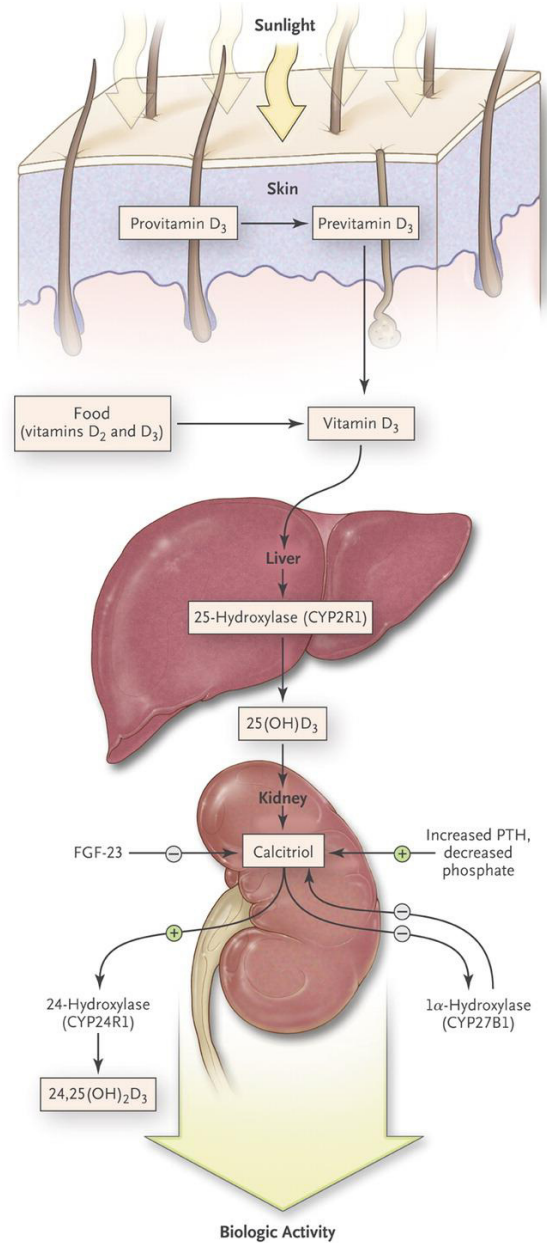


Figura 7. Metabolismo de activación de la vitamina D: síntesis cutánea, hidroxilación hepática y renal.

FUENTE: Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. N Engl J Med. 2011 Jan 19;364(3):248–54.

En el riñón la 25(OH)D transportada por la proteína de unión a vitamina D unida a megalina es filtrada al espacio urinario, y después internalizada por las células epiteliales del túbulo renal mediante endocitosis, donde se someten a una segunda hidroxilación en el carbono 25 (C-25) por parte de la principal 1- α hidroxilasa CYP27B1 (presente en mayor concentración en las células epiteliales de los túbulos renales) para formar el compuesto hormonal biológicamente

activo de la vitamina D, el 1,25-dihidroxi ergocalciferol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$], y el 1,25-dihidroxicolecalciferol, [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], ambos denominados 1,25-dihidroxitamina D [$1,25(\text{OH})\text{D}$], que a pesar de tener una concentración circulante 1,000 veces inferior al $25(\text{OH})\text{D}$, tiene al menos 10 veces más potencia biológica, al ser el ligando de ocurrencia natural para el receptor de vitamina D (VDR). (6,8,9–11,13–15,22) Los valores de $1,25\text{OHD}$ están regulados por la $1-\alpha$ hidroxilasa CYP27B1, que es una oxidasa del citocromo P450 de función mixta, incrustada en la membrana interna mitocondrial, que necesita oxígeno molecular y una fuente de electrones para tener actividad biológica. (10)

Existen vías de regulación de CYP27B1 como lo son el controlar la disponibilidad de $25(\text{OH})\text{D}$, controlar la cantidad de CYP27B1, alterar la actividad de la enzima por disponibilidad de cofactores, y controlar la cantidad y actividad del CYP24A una 24-hidroxilasa que produce $1,24(\text{OH})_2\text{D}$, y limita la cantidad de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y le quita sustrato de $25(\text{OH})\text{D}$ a CYP27B1. En la porción proximal de la nefrona la disponibilidad de la CYP27B1 se controla a nivel de transcripción, siendo estimulada e inhibida por los niveles circulantes de paratohormona, y factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23). La transcripción de CYP24A está controlada por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ por retroalimentación negativa. (9,10)

La $1-\alpha$ hidroxilasa también se encuentra en otros tejidos que también expresan receptores de vitamina D, como placenta, colon, queratinocitos, células inmunes, como células mononucleares activadas (macrófagos), osteoblastos, células epiteliales malignas, que producen $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ con una función local autocrina o paracrina, en estos sitios la actividad de la enzima parece estar controlada por la cantidad de $25(\text{OH})\text{D}$ disponible, y citocinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interferón- γ (IFN- γ), y receptor toll-like (TLR). (10,18–21) Se puede producir un exceso de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en los macrófagos lo que resulta en hipercalcemia, se cree que es por una delección amino-terminal de la variante del producto del gen CYP24 que no se puede transportar a las mitocondrias, por lo que se genera una enzima que no posee actividad catalítica, pero que puede actuar como depósito citoplasmático para los sustratos de CYP 24 [$25(\text{OH})\text{D}$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$]. En los macrófagos la actividad de CYP27B1 no está regulada por PTH o

FGF-23, en su lugar si responde a ligandos TLR, y por donadores de electrones no tradicionales como el óxido nítrico. En queratinocitos CYP27B1 es estimulada por TNF- α , IFN- γ , y TLR.(10)

La vida media varía según el metabolito, la de 25OHD es de 15 a 20 días. A altas dosis, la vitamina D puede ser almacenada en el tejido adiposo y músculo y puede tener una vida media de varios meses.(10,15)

2.6 Transporte

Para que la 1,25(OH)₂D llegue a los tejidos blanco, primero debe, debe salir de su sitio de síntesis en piel, o absorción en intestino que expresen los genes de 25-hidroxilasa de vitamina D, de ahí en, forma de 25(OH) es transportada en sangre unida a su proteína de unión, (*vitamin D-binding protein*), que es la mayor forma circulante y el mejor biomarcador para la evaluación del estado de la vitamina D, para poder transportarse a tejidos que expresen el gen de CYP27B1, y sintetizar la forma activa 1,25(OH)₂D, que debe llegar a tejidos con VDR. (34)En circunstancias normales, aproximadamente el 85% de 1,25(OH)₂D está unido a la proteína fijadora de la vitamina D o transcalfiferina y el 15% a albúmina, siendo la circulación libre en plasma inferior al 0,5% para 1,25(OH)₂D e inferior al 0,05% para 25OHD.(19) La proteína de unión a vitamina D (DBP) pertenece a la familia de las proteínas de albúmina, producida en el hígado, tiene gran afinidad para las formas de vitamina D, especialmente para las formas 25-hidroxiladas, por lo que además de transportar 25(OH)D, también se le une 1,25(OH)₂D y 24,25-(OH)₂D, y es libremente filtrada en el glomérulo. (6,10,38) La DBP tiene una vida media de 2.5 a 3 días y debe ser reabsorbida una vez ultrafiltrada en el glomérulo, gracias a la presencia de megalina y cubulina (moléculas co-receptores LDL-like) incrustadas en la membrana plasmática de las células epiteliales del túbulo proximal, que permiten su endocitosis, y su paso a la circulación de nuevo mediante chaperonas intracelulares de DBP. (10)

2.7 Internalización

Cuando la vitamina D está unida a DBP y llega a su célula diana, la hormona debe dirigirse a su sitio de unión a las hidroxilasas mitocondriales CYP27B1 o CYP24A, o a su receptor

VDR en el núcleo. Existen dos hipótesis de movimiento intra celular, una de ellas basada en la hipótesis de hormona libre, en la cual el metabolito entra a la célula por difusión simple, y la otra que existan proteínas de anclaje que permitan la entrada de vitamina D a la célula por medio endocitosis, y de ahí se movilizan con chaperonas a su sitio específico.(10)

2.8 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la forma con actividad biológica, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, es parecido al de otras hormonas esteroideas. Tiene unión estereoespecífica al receptor VDR, que es un receptor intracelular de alta afinidad y baja capacidad, y comparte características con otros miembros de la superfamilia de receptores nucleares (esteroideos, tiroideos). Para lograr activación de genes, tiene que presentarse como heterodímero con el receptor de retinoide X (RXR), formando un complejo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR-RXR (**Figura 8**) para poder interactuar con secuencias específicas de ácido desoxirribonucleico (DNA), llamadas elementos de respuesta a vitamina D (VDREs), que resulta en activación o represión de transcripción. Otros factores también modulan la transcripción mediada por vitamina D como proteínas de unión potenciadores β y δ , como por ejemplo YY1 y CCAAT, y también complejos que remodelan cromatina como SWI/SNF. (4,8,10,32)

Se ha descrito la presencia de receptores de vitamina D (**Figura 9**) en hueso, médula ósea, cartílago, folículo piloso, tejido adiposo, suprarrenal, cerebro, estómago, intestino delgado, túbulo renal distal, colon, islotes pancreáticos (células β), hígado, pulmón, músculo, linfocitos B y T activados, corazón, aparato yuxtglomerular, células del músculo liso

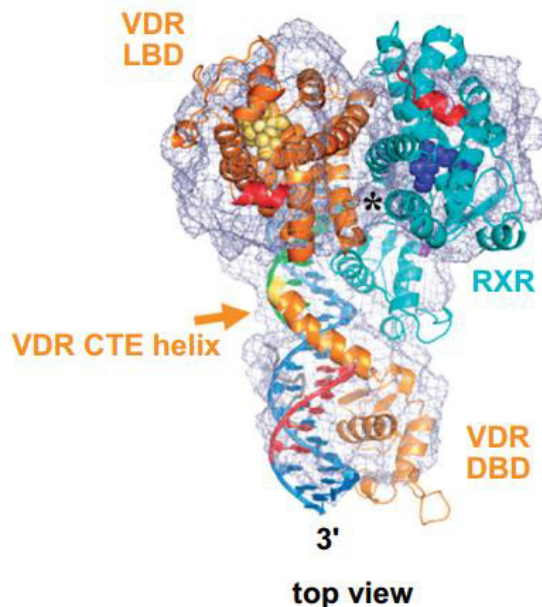


Figura 8. Heterodimero $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR-RXR.

Estructura completa del complejo heterodimérico con su DNA blanco. FUENTE: Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2015;96(1):365–408.

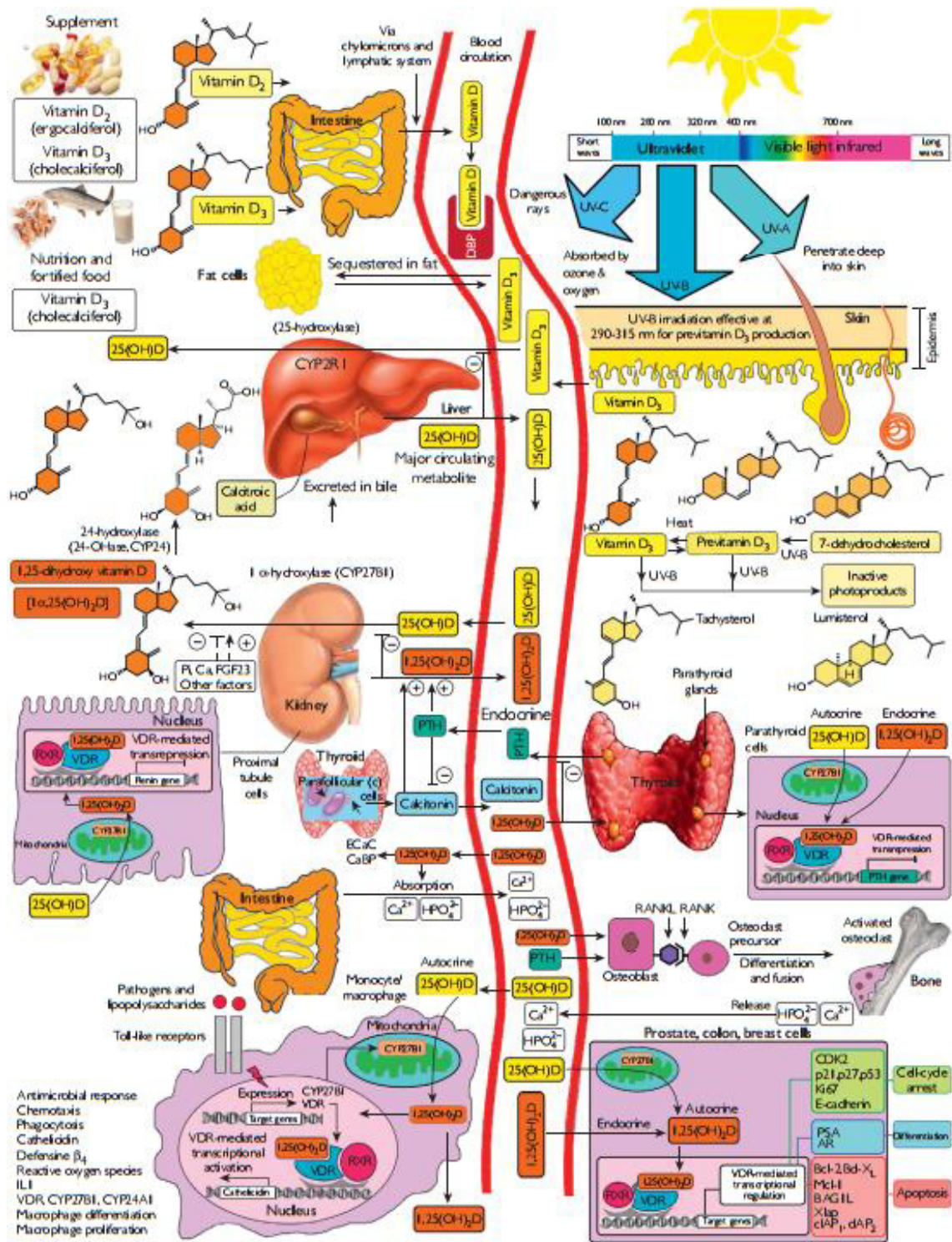


Figura 9. Representación del metabolismo de la vitamina D para función esquelética y no esquelética.

FUENTE: Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. Mayo Clin Proc. 88(7):720–55.

vascular, gónadas, decidua, próstata, mama, células paratiroides, parótida, placenta, retina, timo, tiroides, y neuronas; probablemente la lista de tejidos que no contienen VDR sea más corta que la lista de los que lo contienen. (1,2,9,44,47-51) La acción clásica del $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ es sobre el metabolismo del calcio y fósforo; otros efectos los tiene sobre la proliferación celular y diferenciación, regulación de secreción hormonal, y modulación inmune. (10)

2.9 Regulación del metabolismo fosfo-cálcico

La homeostasis del calcio (**Figura 10**), el quinto elemento más abundante en el cuerpo, y del fósforo, es controlada por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, en conjunto con otras dos hormonas, la PTH, y el FGF-23, y de manera no hormonal mediante los niveles séricos del calcio ionizado, en cuya interacción existe un mecanismo regulatorio de avance o *feed-forward* y retroalimentación (*feedback*) con el cual se logra mantener los niveles séricos dentro rango fisiológico que permita el metabolismo, la transmisión neuromuscular, y la mineralización ósea. (6,10,34) Los principales

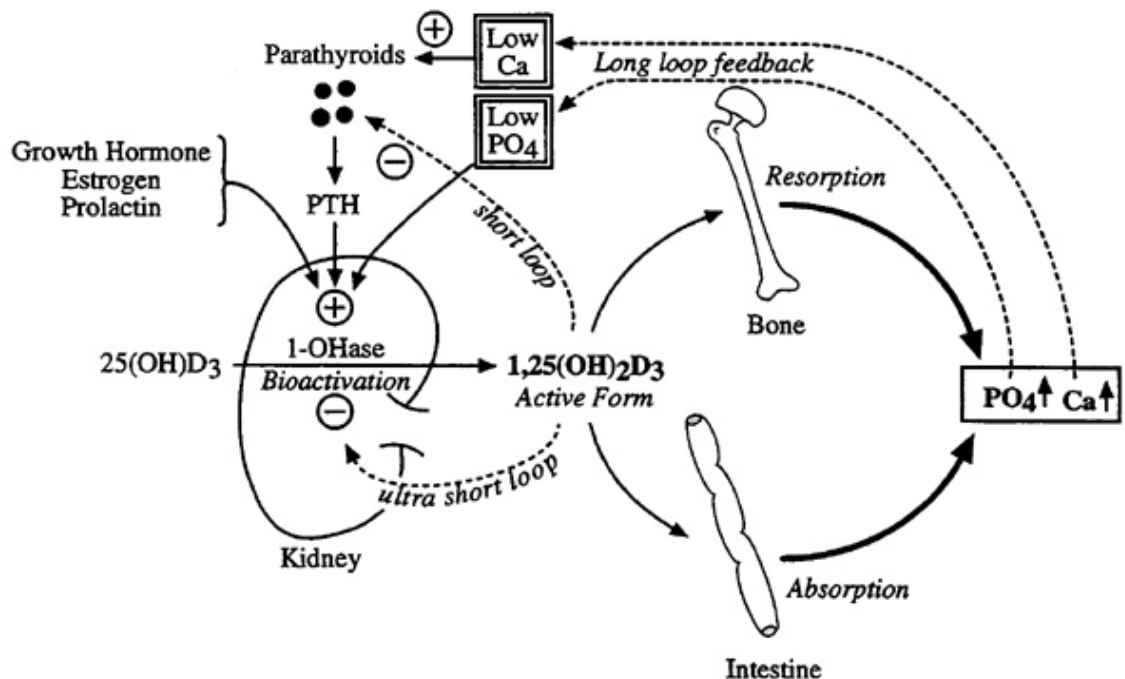


Figura 10. Vitamina D en homeostasis fosfo-cálcica

FUENTE: Calcium Homeostasis / PTH / Vitamin D <chemistry.gravitywaves.com/CHE452/20_Calcium%20Homeostasis16.htm>

tejidos involucrados en la regulación fosfo-cálcica son hueso, intestino, y riñón.(10) La PTH funciona como el principal estimulador para la síntesis renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, que a su vez suprime la producción de PTH directamente mediante mecanismos transcripcionales, y de manera indirecta al elevar los niveles séricos de calcio. (10) La paratiroides tiene expresión de CYP27A y VDR, por lo que puede existir una vía de regulación endógena y exógena de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Los niveles de calcio actúan suprimiendo la secreción de PTH en la paratiroides gracias al receptor sensor de calcio (CaSR). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ además de aumentar la calcemia, también aumenta los niveles de CaSR en otra forma de regulación negativa de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y el calcio sobre la liberación de PTH. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ promueve la secreción de FGF-23 en hueso, y FGF-23 inhibe la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en el riñón, y aumenta la expresión de CYP24A. Ingesta dietética de fósforo aumentada, estimula secreción de FGF-23, de manera independiente a los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, y además estimula la secreción de PTH. FGF-23 se expresa en paratiroides, osteocitos, y osteoblastos.(10)

2.10 Tejidos Blanco

2.10.1 HUESO

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ actúa de forma directa e indirecta en el hueso (**Figura 11**), de manera general, tiene efecto antirraquítico que permite el depósito de calcio en los huesos en forma de hidroxiapatita [$\text{Ca}_{10}(\text{PO})_6(\text{OH})_2$], proveyendo fuerza esquelética para las propiedades óseas de soporte de peso, y a su vez, el calcio óseo, que forma parte del 99% del calcio total corporal, sirve de fuente de calcio para las múltiples funciones mediadas por el mismo, además mantener los niveles de calcio sérico (calcemia, 1% de calcio total corporal) dentro de parámetros de normalidad de 8 a 10 mg/dl, por lo tanto la vitamina D tiene efectos sobre la formación y la reabsorción de hueso.(6,54) En ratones sin VDR (VDR-K.O. mice), se desarrolla hiperparatiroidismo secundario, hipocalcemia, y raquitismo, que todo se resuelve con dieta de rescate alta en calcio, fósforo, y lactosa, lo que sugiere que el mayor efecto de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en hueso no es directamente sobre él, si no sobre el aporte adecuado de calcio por la estimulación que tiene sobre el intestino para aumentar la absorción de calcio. En ratones sin CYP27B, y sin CYP27B7VDR, los cambios de

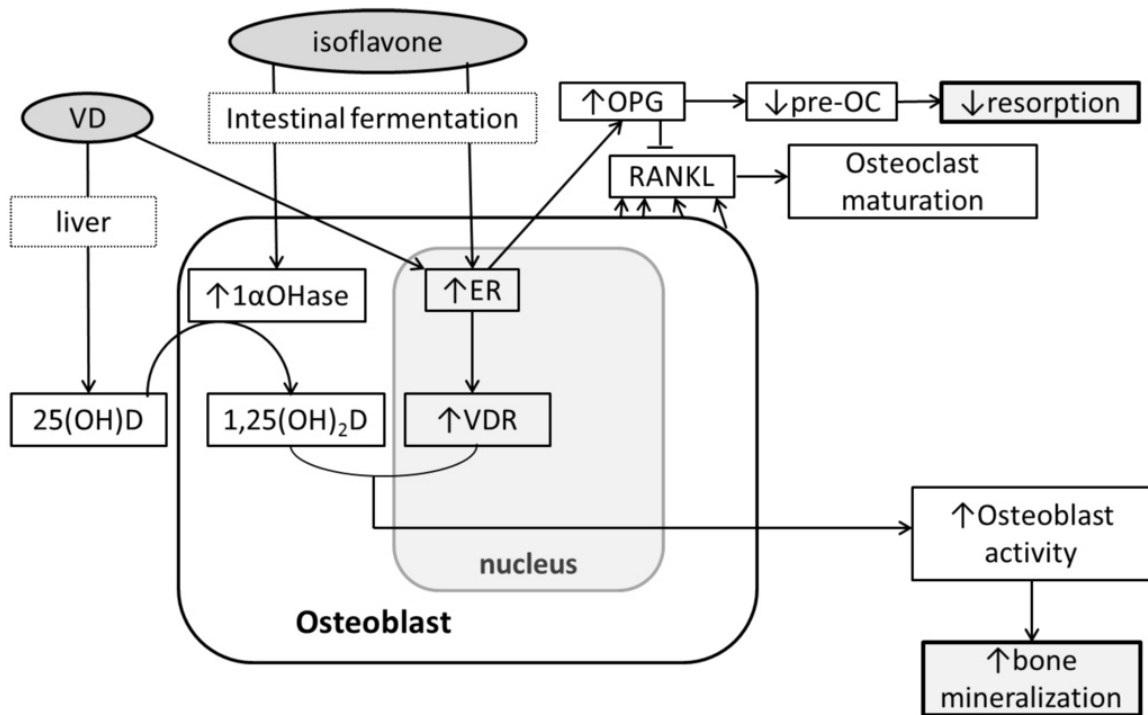


Figura 11. Efectos de vitamina D en la estimulación de formación ósea.

Mediante la inducción de síntesis de 1,25-dihidroxitamina D y expresión de VDR. 1,25(OH)₂D unida a VDR puede inducir actividad en osteoblastos y formación de hueso. FUENTE: Nutrients 2012, 4(11), 1610-1621; doi:[10.3390/nu4111610](https://doi.org/10.3390/nu4111610)

hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario son prevenidos con la dieta de rescate, sin embargo, no fueron rescatados por completo el número de osteoblastos, tasa de aposición mineral, o volumen óseo, lo que sugiere que si existen efectos directos del sistema 1,25(OH)₂D/VDR en hueso.(10) 1,25(OH)₂D también promueve directamente la diferenciación de osteoblastos, e indirectamente la osteoclastogénesis. Los osteoclastos no poseen receptores VDR, y su vía de estimulación está mediada por el efecto de 1,25(OH)₂D en los osteoblastos sobre el ligando de receptor activados para el factor nuclear -KB (RANKL), y requiere contacto célula-célula entre osteoblastos y precursores de osteoclasto. (10) 1,25(OH)₂D es un regulador negativo de la osteoprotegerina (OPG), un factor inhibidor de osteoclastogénesis que actúa como receptor señuelo de RANKL y antagoniza su acción. También se ha descrito el papel de 1,25(OH)₂D en los osteoblastos para la producción de osteocalcina y osteopontina, además de la regulación de Runx2, un regulador transcripcional de la diferenciación de osteoblastos. En ratones que sobre-expresan VDR en los osteoblastos, se encuentra aumento de la producción de hueso.(10)

2.10.2 INTESTINO

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es la principal hormona que controla la absorción de calcio intestinal y fósforo, que también es regulado por la PTH; el 90% del calcio es absorbido en el duodeno y yeyuno.(6,10,54) El crecimiento, embarazo, y lactancia aumentan las demandas corporales de calcio, por lo que es indispensable el aumento de su absorción intestinal. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aumenta la eficiencia en la absorción intestinal de calcio mediante los ambos mecanismos existentes de absorción (**Figura 12**), el transcelular, un sistema saturable, y el paracelular, uno no saturable. El sistema transcelular, responsable de un 10 a 15% de la absorción de calcio intestinal, depende de tres pasos regulados por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$: paso de calcio a través de la membrana apical de las microvellosidades, difusión intracelular, y extrusión de calcio en la membrana basolateral mediada por energía. La tasa de entrada de calcio a los enterocitos aumenta con $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

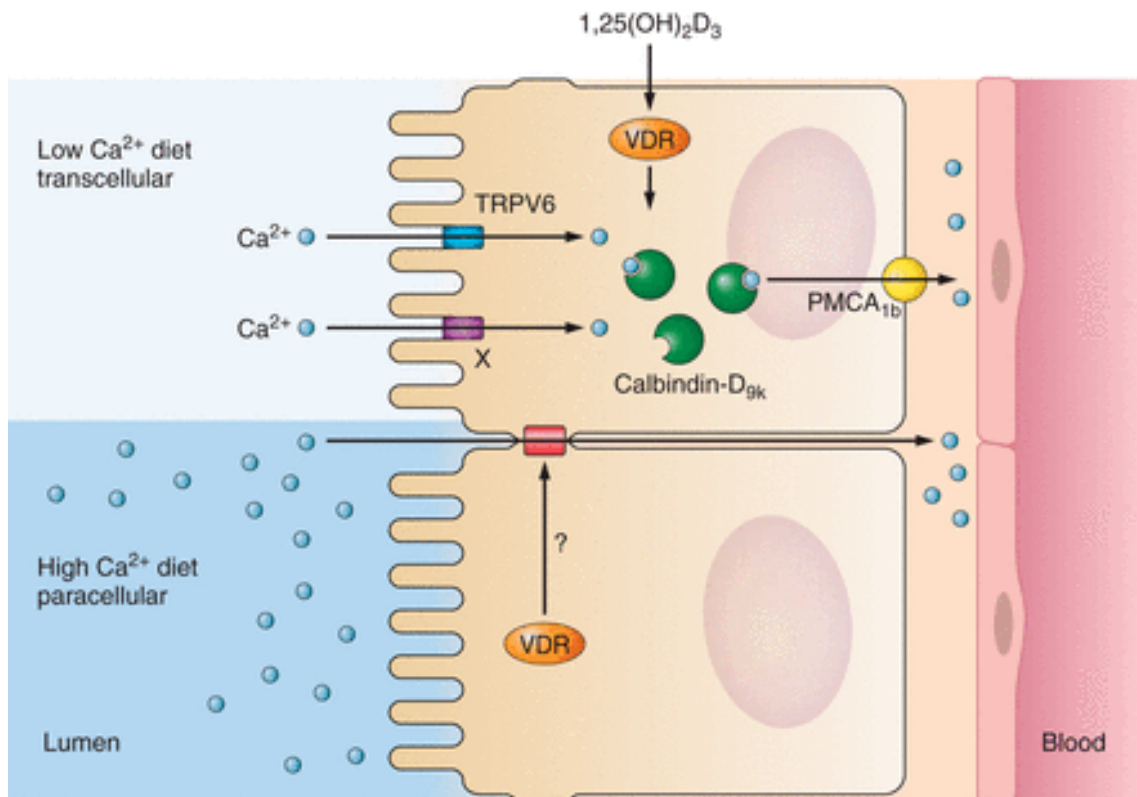


Figura 12. Mecanismo de transporte intestinal de calcio y el efecto de vitamina D.

El mecanismo de absorción de calcio intestinal depende de dos mecanismos: uno transcelular que requiere energía, y el paracelular que depende el gradiente de concentración.

FUENTE: Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2015;96(1):365–408.

La proteína calbindina, cuya expresión se induce por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, participa como facilitadora de la difusión de calcio intracelular en dirección a la membrana basolateral. Ratones sin calbindina no muestran cambios en la absorción intestinal de calcio, por lo que se sospecha la existencia de otra proteína que también asiste el mecanismo transcelular. La extrusión de calcio es regulada por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ debido a que ésta estimula la bomba de calcio en la membrana plasmática (PMCA) (10,54)

Contrario al sistema transcelular, el sistema paracelular es un sistema no saturable que depende de la concentración luminal de calcio libre, requiriendo de 2 a 6 mM o más para permitir el movimiento de calcio a través de las uniones ocluyentes o estrechas y el espacio intercelular.(9,10)

2.10.3 RIÑÓN

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ mejora las acciones de la PTH sobre el transporte de calcio en el túbulo distal, al aumentar el mRNA del receptor de PTH, y la actividad de unión en éstas células, además de inducir la síntesis de calbindinas (**Figura 13**). (10) Calbindina- $\text{D}_{28\text{k}}$ estimula la afinidad del sistema de transporte de calcio en la membrana luminal del túbulo distal, y calbindina- $\text{D}_{9\text{k}}$ mejora en la membrana basolateral el transporte de calcio dependiente de adenosina trifosfato (ATP). También se ha identificado TRPV5 en la membrana apical, un canal de calcio que es inducido por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, y que se asocia con calbindina- $\text{D}_{28\text{k}}$ controlando el flujo de calcio mediado por TRPV5. En el riñón $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhibe la actividad de CYP27B1 e induce CYP24. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ que llega a la circulación tiene capacidad de regular negativamente la producción de renina (**Figura 14**). (10,32)

2.10.4 GLÁNDULA PARATIROIDES

En la glándula paratiroides $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tiene un efecto de regulación negativo sobre la síntesis y secreción de PTH, y previene la proliferación de células productoras de PTH. También tiene regulación positiva sobre la transcripción del CaSR, por lo que sugiere sensibiliza las glándulas paratiroides a la inhibición de calcio.(10) También posee expresión de CYP27B1.(10)

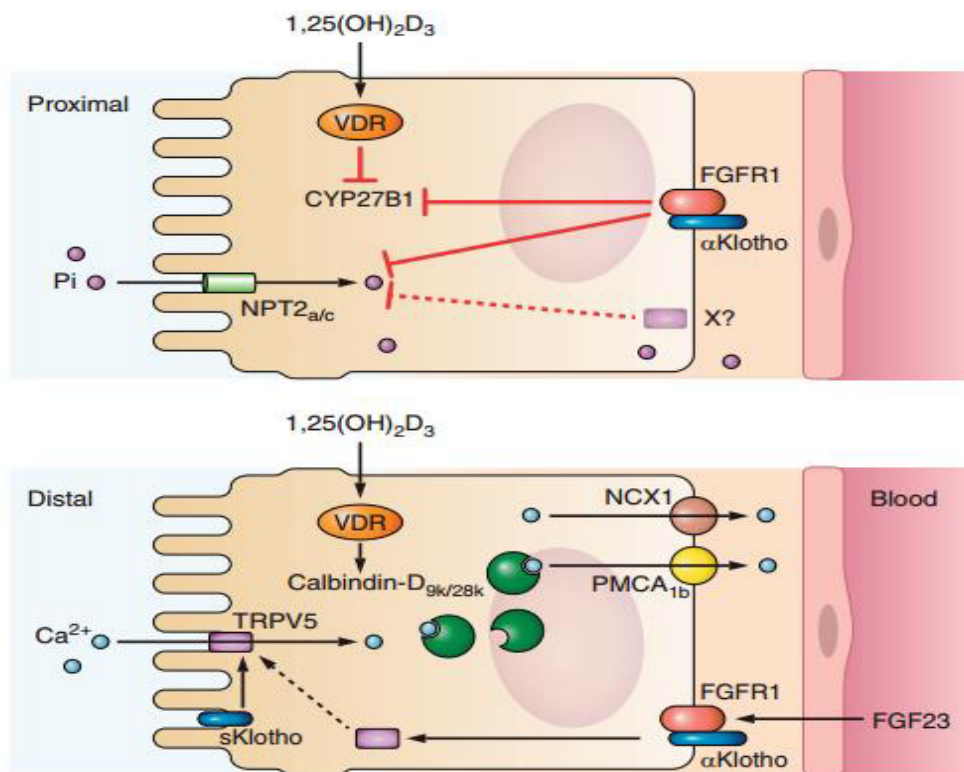


Figura 13. Efectos renales de la vitamina D.

FUENTE: Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2015;96(1):365–408.

2.10.5 PÁNCREAS

Se ha localizado el VDR y calbindina-D_{28k} en las células beta pancreáticas (**Figura 14**). En estudios de ratones se ha demostrado que la calbindina-D_{28k} actúa como modulador de la liberación de insulina estimulada por despolarización al regular el calcio intracelular. La calbindina-D_{28k} al actuar como buffer de calcio, también puede proteger a las células beta de la destrucción mediada por citocinas.(10,32)

2.10.6 RESPUESTA INMUNE

Existe regulación de la 1,25(OH)₂D en la inmunidad innata, la capacidad del sistema inmune del hospedero (**Figura 14**) para reconocer y responder a un antígeno hostil, y de represión sobre la inmunidad adaptativa, que es la habilidad mediada por linfocitos T y B de producir citocinas e inmunoglobulinas para responder de manera específica a antígenos previamente presentados por células presentadoras de antígenos (CPA: células dendríticas, macrófagos).(10,32) La

1,25(OH)₂D promueve la respuesta innata sobre patógenos que invaden al hospedero, y de manera simultánea tiene capacidad para calmar o sofocar una respuesta inmune adaptativa demasiado entusiasta. Bajo este precepto se ha promovido el uso de vitamina D y sus análogos como adyuvante en el tratamiento de enfermedades neoplásicas e inflamatorias. (10)

Respecto a la inmunidad innata potenciada por 1,25(OH)₂D, se demostró que esta inhibe la proliferación de *Mycobacterium tuberculosis* en cultivos humanos de macrófagos, mediada por la producción de un elemento de respuesta en el promotor del gen humano de catelicidina, que tiene un producto péptido con capacidad matar bacterias, el producto LL37. (10,32) Tanto 1,25(OH)₂D como 25(OH)D inducen la expresión de catelicidina en células monocíticas y de linaje epidérmico, con especial potencial de inducción de respuesta antimicrobianas en células que tienen la enzima CYP27B1 que activa a la 25(OH)D, cuya actividad y expresión depende de la estimulación celular específica de proteínas *toll-like* receptors (TLRs), que son receptores transmembrana del hospedero de reconocimiento de patrones (PPRs, pattern-recognition receptors) que interaccionan específicamente con patrones asociados a membrana de patógenos (PAMPs, pathogen-associated membrane patterns) presentes en los agentes infecciosos, con lo que desencadenan una respuesta inmune innata en el hospedero.(10)

Macrófagos activados por PAMPs de *M. tuberculosis*, mostraron mayor expresión de genes VDR y CYP27B1, e inducción intracrina del gen de catelicidina, lo que finalmente tenía acción antimicrobial matando la micobacteria en respuesta de 25(OH)D y 1,25(OH)₂D, presentando mayor efectividad la prohormona 25(OH)D que la forma activa, lo que sugiere que la actividad innata depende de las concentraciones séricas de 25(OH)D. El postulado anterior fue confirmado en macrófagos con suero deficiente de 25(OH)D al rescatar de manera apropiada la deficiente respuesta inmune innata mediada por catelicidina una vez que se reestablecieron niveles séricos adecuados de la prohormona. (10,32)

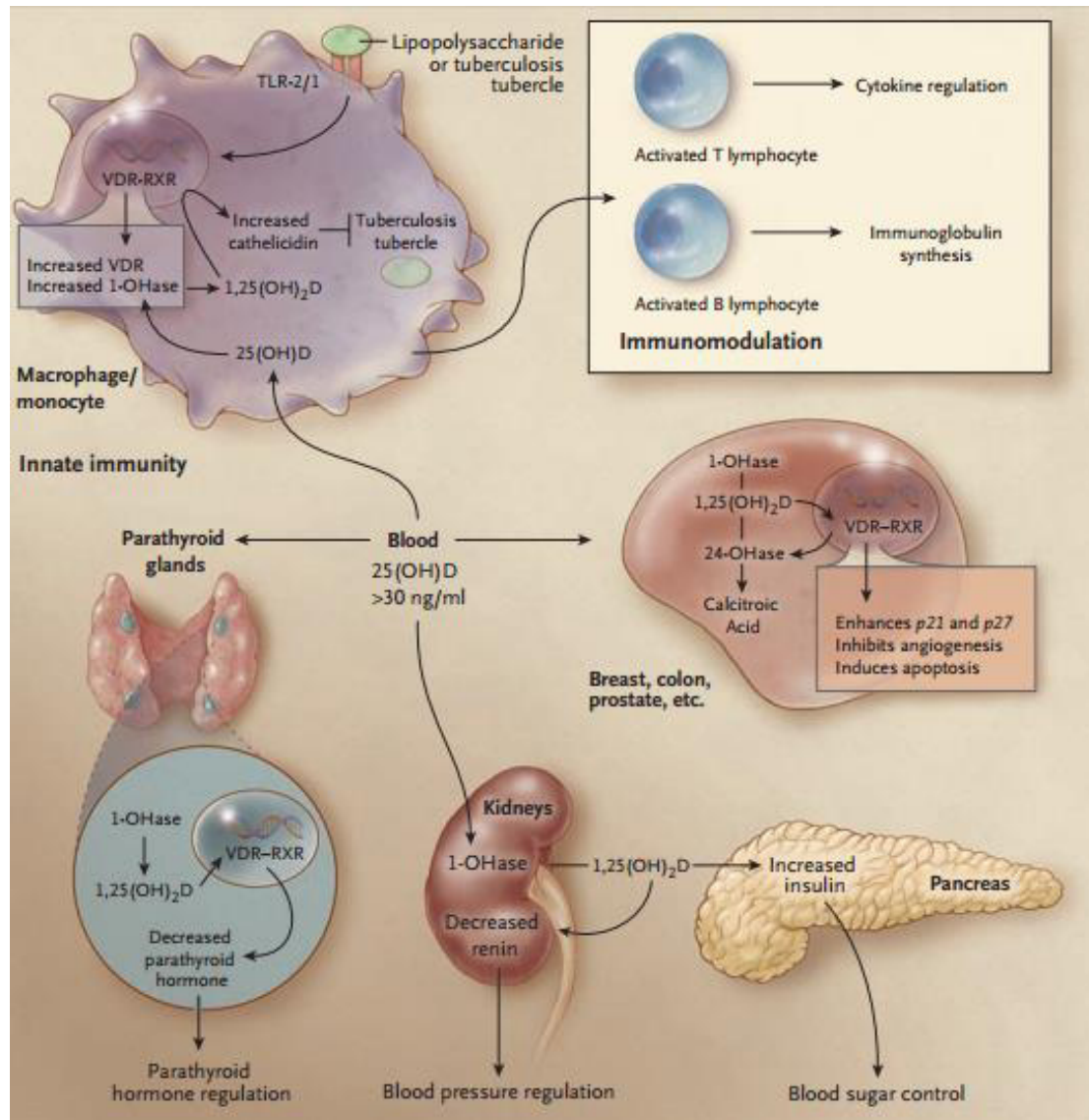


Figura 14. Efectos extraesqueléticos de la vitamina D.

La estimulación de un macrófago o monocito a través de su receptor TLR por un agente infeccioso como *Mycobacterium tuberculosis* o su lipopolisacárido, provoca una señal que aumenta la expresión del VDR y la 1 α -hidroxilasa. Niveles de 30 ng/ml o mayores de 25(OH)D proveen un adecuado sustrato para la conversión a 1,25-(OH)₂D, que viaja al núcleo donde aumenta la expresión de catelicidina que promueve la inmunidad innata e induce la destrucción de agentes infecciosos. Es posible que la 1,25-(OH)₂D liberada por monocitos y macrófagos tenga acción local en los linfocitos T activados, que regulan síntesis de citocinas, y en linfocitos B, que sintetizan inmunoglobulinas. Con niveles de 25(OH)D de 30 ng/ml, el riesgo de muchos cánceres comunes son reducidos, se cree que la producción local de 1,25(OH)₂D en mama, colon, próstata y otros tejidos, puede regular genes que controlan la proliferación, como p21 y p27, así como genes que inhiben la angiogénesis e inducen diferenciación y apoptosis. Una vez que cumple su acción parácrina o autocrina se promueve la conversión del metabolito activo en ácido calcitrico, por lo que la 1,25(OH)₂D producida localmente no llega a la circulación sistémica. Las glándulas paratiroides también cuentan con actividad de 1 α -hidroxilasa, y la producción local de 1,25(OH)₂D inhibe la expresión y síntesis de PTH. La producción de 1,25(OH)₂D en los riñones entra a la circulación y puede disminuir la producción de renina y estimular la secreción de insulina en el páncreas.

FUENTE: Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266–81.

La respuesta inmune adaptativa, mediada por linfocitos B y T, también es modificada por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Los linfocitos activados expresan el VDR. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ retrasa la diferenciación de células B a su forma madura de células plasmáticas, suprimiendo la producción de inmunoglobulina, y además la proliferación celular.(10,32)

En los linfocitos T $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhibe la proliferación de linfocitos Th1 proinflamatorios que elaboran interferón- γ (IFN- γ) y estimulan macrófagos, y de células Th17 productoras de quimocinas. (10) Si cantidades grandes de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ salen de los macrófagos durante su actividad, y ésta llega a linfocitos activados que expresan VDR produciendo una inmuno estimulación que calma la respuesta inflamatoria. En situaciones de respuesta inmune extrema como en las reacciones granulomatosas (tuberculosis, sarcoidosis) es posible que $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ llegue a la circulación sistémica y mediante su acción endócrina provocar hipercalcemia e hipercalcuria.(10)

2.10.7 PIEL

Los queratinocitos poseen CYP27B1 que produce $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ que probablemente funcione como factor autocrino o paracrino para la diferenciación. La producción no es suficiente para modificar los niveles séricos de la hormona. La concentración de VDR y la cantidad de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ producida por los queratinocitos disminuye con la diferenciación. (10) Durante la estimulación de la diferenciación ocurre un aumento en el RNA mensajero (mRNA) y niveles de proteínas de involucrina y transglutaminasa, y de marcadores de diferenciación como la filagrina y loricrina, promoviendo una barrera intacta. Son múltiples mecanismos los que participan en la diferenciación de queratinocitos mediada por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, entre ellos la inducción de CaSR, mejorando los efectos del calcio en diferenciación e inducción de la familia de fosfolipasas C, que posteriormente generan segundos mensajeros como el diacilglicerol e inositol trifosfato para el proceso de diferenciación. Para que exista una expresión normal de péptidos antimicrobianos en respuesta a infecciones y lesiones epidérmicas, también es necesaria la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y la expresión de su receptor (VDR).(10)

Ratones VDR-null muestran alopecia, diferenciación defectuosa, con niveles reducidos de involucrina y loricrina, pérdida de gránulos queratohialinos, pérdida de gradiente de calcio, interrupción en la producción y secreción del cuerpo lamelar, lo que resulta en una defectuosa función de barrera. En pacientes con mutaciones de VDR su fenotipo incluye la presentación de alopecia, sin embargo, la deficiencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ o de CYP27B1 por si solas no provocan alopecia, y ésta se puede rescatar con mutantes de VDR que no se unen a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ o sus coactivadores. Factores que se unen a VDR pueden modificar su actividad de transcripción, como el *hairless* (Hr), que se une a VDR y es capaz de suprimir por lo menos su actividad transcripcional dependiente de ligando, y la β -catenina, que también pudiera regular la actividad de transcripción. (10) Mutaciones en Hr en humanos y ratones, y de β -catenina en ratones, producen una fenocopia equivalente al de ratones VDR-null con respecto al ciclo del pelo, presentando anomalías que se desarrollan durante la fase catágena, al final del ciclo de desarrollo piloso, impidiendo la reiniciación de la fase de crecimiento anágena. (10)

2.11 Transporte placentario

Desde 1984 se reportó el paso transplacentario de la madre al feto a una tasa muy baja, de calcifediol y calcitriol. El factor limitante más importante a la tasa de paso a través de la placenta fue el enlace a la proteína de unión a vitamina D_3 (VDBP), siendo el calcifediol [$25(\text{OH})\text{D}_3$], la principal forma de transporte sérica de D_3 , el más limitado. La principal fuente de calcitriol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] no proviene del metabolismo placentario de calcifediol, sin embargo, recientemente se demostró en cultivo que la placenta es capaz de sintetizarlo bajo estimulación con factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I). (17,46,55)

2.12 Niveles de vitamina D en el embarazo

La concentración sérica de $25(\text{OH})\text{D}$ se mantiene prácticamente sin cambios a lo largo del embarazo, y generalmente los niveles son más elevados en la madre que en el feto, en quien tanto PTH como $25(\text{OH})\text{D}$ mantienen niveles bajos, en contraste con los niveles de la forma activa, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, que se duplican tempranamente en el embarazo, y se mantienen aumentados

hasta el final de él; a partir del tercer trimestre los niveles libres de 1-25(OH)₂D se aumentan. Los riñones maternos son los encargados de generación de la forma con actividad biológica, debido a una regulación positiva de la 1 α-hidroxilasa mediada por el péptido relacionado a la hormona paratiroidea (PTHrP), lactógeno placentario humano (HPL), prolactina (PRL), y estradiol. La PTH no parece jugar un papel en el incremento de la forma activa de vitamina D, ya que conforme éstos aumentan, la PTH disminuye. La deficiencia de vitamina D durante el embarazo no se asocia a repercusión o empeoramiento en la homeostasis del calcio en la madre. (55,56)

2.13 Efectos de la vitamina D

Junto con el calcio, la vitamina D participa en el crecimiento óseo en niños y adolescentes, y en adultos y ancianos tiene impacto sobre la densidad mineral ósea. Suplementada de manera adecuada en conjunto con el calcio previene fracturas. Los niveles de 25(OH)D son inversamente proporcionales a los de la PTH, presentando un aumento de la PTH con niveles de 25(OH)D menores a 20-30 ng/ml. Estudios sugieren que se requieren concentraciones séricas mayores a 20 ng/ml para tener una adecuada salud esquelética. (22) Existe una asociación positiva en adultos jóvenes y mayores entre vitamina D y densidad mineral ósea, sin evidencia de meseta por debajo de 30 ng/ml de 25(OH)D. Suplementación de vitamina D y calcio en adultos mayores muestra mejoría en densidad mineral ósea. También se ha documentado un aumento significativo del transporte del calcio intestinal al elevar los niveles séricos de 20 a 32 ng/ml de 25(OH)D. Respecto la función muscular, existe también una asociación positiva en velocidad de caminar, cambio de posición de sentado a parado, incluso sobre el intervalo de 20-38 ng/ml, y la suplementación con 800 UI/día mejora la función de extremidades inferiores, disminuye el balanceo corporal, y las caídas. (10,57)

2.14 Evaluación del Estado de Vitamina D

La vitamina D de origen dietético o de la piel se absorbe rápidamente y tiene una vida media de 24 horas, con niveles séricos de 0 a 100 ng/ml, y posteriormente es transportada al hígado donde sufre la primer hidroxilación y se convierte a 25(OH)D que tiene una vida media de

3 semanas, con niveles variables entre 10 a 50 ng/dl, mismos que sufren cambios importantes con los cambios de estación.(22) La cuantificación sérica de 25(OH)D sirve como marcador de óptimo para la valoración del estado nutricional de vitamina D gracias a que presenta una vida media más larga y una conversión de 1,25(OH)₂D a 25(OH)D menos controlada en comparación con la conversión de 25(OH)D a 1,25(OH)₂D, ya que los niveles de la forma activa se mantienen hasta que la deficiencia de vitamina D está en extremos, esto gracias al paratiroidismo secundario, por lo que la medición de 1,25(OH)₂D no es un marcador de certero para la evaluación del estatus de la vitamina D.(10,22) En el riñón donde sufre la segunda hidroxilación para formar el metabolito activo 1-25(OH)₂D que tiene una vida media de 4 horas, y sus niveles séricos son de 25-50 pg/ml.(22) La cuantificación de 25(OH)D sérica puede realizarse mediante métodos de radioinmunoensayo, cromatografía líquida de alto rendimiento, y espectroscopía de masa en tandem.(22)

2.15 Niveles de vitamina D: suficiencia, deficiencia, e insuficiencia

Antes de abordar la deficiencia de vitamina D primero es necesario concretar el estado de suficiencia, que históricamente se ha definido como el nivel de 25(OH)D necesario para prevenir raquitismo en niños y osteomalacia en adultos.(10) En la actualidad aún existe controversia respecto a la definición de deficiencia y sobre cuáles deben ser los requerimientos de vitamina D, todo gracias a la apreciación sobre los efectos que respecto al sistema esquelético y otras funciones fisiológicas.(8,10,22,58)

El término deficiencia, insuficiencia, y suficiencia de vitamina D son categorías utilizadas para describir su estado nutricional, y son evaluadas el nivel sérico de 25(OH)D.(22) Dentro del espectro del estado de vitamina D corporal, la insuficiencia tiene hiperparatiroidismo secundario menos pronunciado, y aumento en pérdida ósea y osteoporosis, la deficiencia que es la depleción severa de vitamina D presenta malabsorción intestinal de calcio y fósforo, hipocalcemia, niveles bajos de 1,25(OH)₂D, desmineralización ósea, e hiperparatiroidismo secundario, y en las deficiencias severas hay raquitismo y osteomalacia, debido a hueso desmineralizado con acúmulo excesivo de material osteoide.(22)

Existen 2 clasificaciones a nivel mundial (**Tabla 4**). La clasificación del *Institute of Medicine* de Estados Unidos (IOM) del 2011 determina que un valor normal 25OHD es mayor a 20 ng/ml (50 nmol/l), niveles de insuficiencia 15-20 ng/ml, deficiencia <15 ng/ml y deficiencia severa <10 ng/ml.(5) La Clasificación de la Sociedad de Endocrinología Clínica (Endocrine Society, ES) considera valores normales entre 32-100 ng/ml, de insuficiencia 20-31 ng/ml, deficiencia 10-19 ng/ml y deficiencia severa <10 ng/ml.(59) (10)El IOM considera que para el 97.5% de la población un nivel de 20ng/dl es suficiente, aunque también era seguro hasta 50 ng/dl.(10) Hay expertos en vitamina D que consideran que el rango bajo es muy poco, y el alto muy restrictivo. En situación de función renal adecuada, cuando los niveles de 25(OH)D disminuyen a menos de 10-12 ng/ml,

los niveles séricos de 1,25(OH)₂D también disminuyen, por lo que los niveles de la forma hormonal activa también son una diferencia bioquímica entre insuficiencia y deficiencia.(22) Niveles <20 ng/ml se asocia a mayor prevalencia de fractura de cadera, <5 ng/ml se asocian a una gran prevalencia de raquitismo y osteomalacia.(22)

Tabla 4. Clasificación de Niveles de Vitamina D		
Estatus de Vitamina D	Institute of Medicine	Sociedad Endrocrinología Clínica
Suficiencia	>20 ng/ml (>50 nmol/l)	32-100 ng/ml (75-250 nmol/l)
Insuficiencia	15-20 ng/ml (37-50 nmol/l)	20-31 ng/ml (50-75 nmol/l)
Deficiencia	<15 ng/ml (<37 nmol/l)	10-20 ng/ml (25-50 nmol/l)
Deficiencia severa	<10 ng/ml (<25 nmol/l)	<10 ng/ml (<25 nmol/l)
*Unidades en nmol/l redondeadas		

2.16 Deficiencia de vitamina D

La deficiencia de vitamina D se considera un problema de salud pública a nivel mundial debido a los numerosos reportes y datos recopilados de metanálisis de su gran prevalencia que

varía desde el 3 al 90%, por lo que es de vital importancia la implementación de políticas de salud para mejorar el estado de vitamina D, en la actualidad la mayoría se enfoca en la suplementación, fortificación de alimentos, así como la mejoría de su absorción intestinal, para lograr minimizar la prevalencia de niveles bajos de 25(OH)D.(2,3,16,21,35,38,60–62)

La vitamina D es esencial para la absorción normal de calcio del intestino (sólo el 10% de la absorción de calcio es independiente de la vitamina D), por lo tanto su deficiencia provoca malabsorción de calcio y fósforo intestinal, hiperparatiroidismo secundario, y defectos en la mineralización ósea, por lo que el déficit en niños se asocia con raquitismo, causando talla baja, alteraciones óseas, retraso en el crecimiento, talla baja, y en adultos se ha asociado riesgo aumentado de fracturas óseas, osteopenia, osteoporosis, y osteomalacia, siendo el principal factor causal de las alteraciones en el balance cálcico de los adultos mayores, debido a niveles inadecuados de vitamina D.(2,6,22,63) Con la deficiencia de 25(OH)D se presenta un aumento variable en la PTH, generalmente elevada cuando los niveles séricos de 25(OH)D son <15 ng/ml, aunque un 30-50% de los pacientes puede tener PTH normal o baja incluso con cifras menores a 15 ng/ml; los factores que pueden contribuir al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario pueden estar relacionados a la baja ingesta o absorción de calcio.(22) La secuencia de cambios metabólicos puede interrumpirse en cualquier momento, dependiendo de las cifras séricas de 25(OH)D, particularmente con cambios en el patrón de exposición a luz solar, por lo tanto la osteomalacia puede tener un carácter fluctuante debido a los cambios en la radiación del sol por las variaciones durante las estaciones del año, ya que con los aumentos en la producción de vitamina D el material osteoide puede mineralizarse parcial o completamente.(22)

La deficiencia de vitamina D además de relacionarse con enfermedades óseas, también se asocia a enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, como diabetes mellitus 1, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, además de cáncer, asma, dermatitis atópica, recién nacidos con peso bajo para la edad gestacional y preeclampsia. (2,10,16,52,53) Existe una relación inversa entre los niveles de 25(OH)D y diabetes mellitus 2 y síndrome metabólico, y algunos estudios han mostrado que la progresión de intolerancia a carbohidratos a diabetes mellitus puede prevenirse

con una adecuada suplementación de vitamina D y calcio La deficiencia de vitamina D es un conocido acompañante de enfermedades infecciosas como la tuberculosis, gracias al papel importante del $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en los monocitos activados por micobacterias para la producción del péptido antimicrobiano catelicidina. Un estudio de 4 años con suplementación de 1,100 UI de vitamina D y 1,400-1,500 mg de calcio, que elevó la media de nivel sérico de 28.8 ng/ml a 38.4 ng/ml, mostró una reducción de 77% en cáncer de colon y mama; existen también otros estudios con metabolitos de vitamina D o análogos que tienen resultados menos prometedores.(10)

2.17 Epidemiología

La deficiencia de vitamina D se encuentra en los cinco continentes del planeta, siendo variable de acuerdo a la distancia del ecuador y a la cantidad de exposición solar. (22) El nivel de vitamina D se mide tradicionalmente a través de análisis de 25 OHD, la principal forma circulante de la vitamina D.(64) Los niveles de 25(OH)D por debajo de 25nmol/L (10 ng/ml) se han asociado con trastornos del metabolismo óseo(65) y se utilizan para indicar una deficiencia severa de vitamina D. El umbral para la definición adecuada de reservas de vitamina D en los seres humanos no se ha establecido con claridad.(66)

Es sugerido por el *Institute of Medicine* que aproximadamente el 97,5% de la población en todos los grupos de edad tiene suficiencia de requerimiento con niveles de 25(OH)D superiores a 50 nmol/L, equivalente a 20 ng/mL, cumpliendo con estos niveles los requerimientos de vitamina D de acuerdo al Comité de nutrición de la ESPGHAN(5), sin embargo, otros consideran adecuados los valores de 25(OH)D igual o mayor a 75 nmol/L (32 ng/mL).(2,35,59,60) La prevalencia estimada de deficiencia de vitamina D en diferentes países del mundo es importantemente variada, desde un 2 a 90%, esto debido a la ausencia de una definición uniforme de deficiencia, con lo que los resultados reportados se ven afectados dependiendo del valor de corte y la población que se estudia.(2) En Estados Unidos un estudio mostró que el 8% de los valores de 25(OH)D son <10 ng/ml, y el 24% entre 10 y 20 ng/ml. (22)

Dada la ausencia de definiciones aceptadas de manera uniforme, revisiones previas han reportado diferencias sustanciales en la prevalencia de la deficiencia de vitamina D entre diferentes países en todo el mundo, con estimaciones que varían del 2 al 90% dependiendo del valor de corte y población de estudio seleccionada.(2,3)

En Estados Unidos se reporta una prevalencia de deficiencia de vitamina D materna de 5 – 50% y neonatal del 54%.(16) Johnson en el 2011 reporta las medias de 25OHD en mujeres embarazadas afroamericanas de 15.5 ± 7.2 ng/ml, hispanas 24.1 ± 8.7 ng/ml y caucásicas 29.0 ± 8.5 ng/ml. 97% de las mujeres afroamericanas, 81% de las hispanas y 67% de las caucásicas fueron deficientes de vitamina D. El 82% de las embarazadas en general presentaron niveles de vitamina D inferiores a 32 ng/ml.(67)

La prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas de Grecia, Bélgica y Holanda se reporta 10–30% con niveles menores a 12 ng/ml.(16) En India la prevalencia de deficiencia de vitamina D en el embarazo se reportó del 81% y de sus neonatos del 66.7%.(68) En países del Norte de Europa como Dinamarca y Finlandia la prevalencia es de 30 -50%.(16)

El pico máximo de incidencia ocurre en invierno y principios de primavera, coincidiendo con la mínima exposición a la luz del sol, pero hay poblaciones que debido a sus hábitos nutricionales y de exposición solar, como el cubrirse gran parte de la piel, parecen tener mayor riesgo de desarrollar deficiencia, como en Asia y Medio Oriente.(7,17)

2.18 Factores de riesgo para deficiencia de vitamina D

Existen factores de riesgo para deficiencia de vitamina D como latitudes del norte (>50 grados), especialmente en invierno o principios de primavera, lugares donde el verano es muy corto por estar muy alejadas del ecuador, limitada exposición solar, uso regular de bloqueadores solares, piel oscura o muy pigmentada, obesidad, cubrir con ropa larga, síndromes de malabsorción (fibrosis quística, enfermedad colestásica, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto).(16,17) El envejecimiento provoca una disminución de síntesis en la piel, debido

al progresivo declive de la cantidad de 7-dehidrocolesterol (precursor de vitamina D₃) en la epidermis, a pesar de que la absorción intestinal de vitamina D parece estar conservado.(57)

2.19 Etiología

La deficiencia de vitamina D es causada por múltiples factores, algunos de ellos de origen nutricional, con un aporte exógeno de vitamina D disminuido, como ocurre en situaciones de mala absorción, mala nutrición debido a alimentación pobre en alimentos con aporte, niños alimentados exclusivamente al seno materno cuyas madres poseen niveles bajos de 25(OH)D durante embarazo y lactancia, cirugía bariátrica, enfermedad hepática, consumo de corticosteroides, fenitoína, ketoconazol, colestiramina o factores biológicos, ambientales, u socioculturales que impactan en el grado de exposición solar en la piel, tales como fototipos de piel oscura, poca luz solar presentada en latitudes norte, exposición reducida de luz UV por climas nublados, contaminación ambiental o smog, o prácticas culturales donde se cubre la piel con ropa como el uso de *pardah* y *burkah*, el uso de bloqueador solar, todo esto debido a la necesidad de la irradiación de la piel con luz UV para estimular la fotosíntesis de colecalciferol o vitamina D₃ a partir del 7-dihidrocolesterol o provitamina D₃ a vitamina D₃. (10,22)

Recientemente se han identificado 4 genes que están relacionados con los niveles séricos de 25(OH)D, y la combinación de 3 genes resulta un predictor para niveles bajos de 25(OH)D.(22)

Uso de heparina a largo plazo puede causar osteopenia debido a la inhibición de la activación en los riñones de calcifediol (provitamina D₃) a la forma activa calcitriol [1,25(OH)D₃], lo que evita la toma de Ca en los huesos. (17)

2.20 Deficiencia de Vitamina D en el embarazo

Múltiples investigaciones han reportado correlación significativa entre los niveles séricos maternos y de sangre de cordón umbilical. El principal factor que determina las concentraciones

séricas maternas es la exposición solar a rayos UV, que se correlaciona con los meses invernales, y su impacto sobre la 25(OH)D se relaciona con una variación estacional sobre el contenido de mineral óseo de los neonatos.(56) La deficiencia de vitamina D en el embarazo se ha asociado a preeclampsia, bajo peso al nacer y pobre crecimiento postnatal, hipocalcemia neonatal, fragilidad ósea y un aumento de la incidencia de enfermedades autoinmunes, y en la madre puede ocasionar osteomalacia, que aumenta significativamente la morbilidad materna y fetal.(16,17,60) Durante el embarazo se puede experimentar aumento en la resorción ósea excesiva precipitado por el mismo embarazo aunado con insuficiencia de vitamina D o baja ingesta de calcio, lo que puede contribuir al aumento en el riesgo de fracturas.(55)

2.21 Deficiencia de Vitamina D en madres adolescentes

Existe poca literatura relacionada con los niveles de 25OHD en madres adolescentes y sus neonatos, pero se cree que la deficiencia de vitamina D sea común especialmente en la adolescencia tardía.(56,69) Hicieron una revisión donde evaluaron los niveles de 25 OHD calcio en madres adolescentes y sus neonatos, y encontraron una media de 25 OHD en madres adolescentes de 17.8 ng/ml y en los neonatos una media de 13.2 ng/ml.42 Chang GM y cols. revisaron los niveles de 25OHD en madres adolescentes y sus neonatos en relación a suplemento de vitamina D y calcio en comparación con un grupo control, donde evidenciaron que las madres adolescentes y sus neonatos con el suplemento diario de vitamina D presentaban niveles de 25OHD normales a diferencia del grupo control que se encontraron insuficientes.(70) Sin embargo, no existe literatura que relacione los niveles de vitamina D con el peso neonatal en el grupo específico de madres adolescentes.

2.22 Vitamina D en el feto

Los niveles de 25(OH)D en sangre de cordón umbilical es generalmente entre el 80 y 100% de los niveles séricos maternos.(71) La homeostasis de calcio y fósforo es mantenida por

la PTH y la vitamina D, sin embargo, en el feto se encuentran en niveles disminuidos, posiblemente como respuesta a los altos niveles de calcio sérico. Es necesario recordar que el calcio sérico materno se transporta a través de la placenta en contra de un gradiente de concentración por transporte activo, y en el tercer trimestre se transportan 150g de calcio y 70 gramos de fósforo por kilogramo de peso fetal. A pesar de que el transporte activo de calcio es mediado por un péptido relacionado a la PTH (PTHrP), sintetizado por el feto, placenta, cordón umbilical, y tejido mamario, la importancia de la vitamina D radica en los niveles que la madre presenta, pues éstos están directamente relacionados con la absorción de calcio intestinal materna, con lo que en condiciones óptimas se llegará a cumplir la demanda fetal de calcio. La deficiencia materna de vitamina D se relaciona con raquitismo congénito.(55,56)

La deficiencia se asocia con retraso en crecimiento fetal, hipocalcemia neonatal con y sin convulsiones, raquitismo neonatal, defectos en el esmalte dental. (17) Aún está por definirse cuáles son los periodos críticos de exposición a vitamina D durante la vida y maduración fetal.(8)

Se ha asociado de manera positiva los niveles de 25(OH)D maternos en el embarazo tardío con con el contenido mineral óseo (BMC) en la columna lumbar en los niños a los 9 años. También se ha reportado que en neonatos con madres con niveles >17.06 ng/ml (>42.6 nmol/l) en el primer trimestre tenían mayor BMC tibial y área de sección transversal (cross-sectional área, CSA) que los neonatos con madres con cifras <17.06 ng/ml (<42.6 nmol/l); a los 14 meses los niveles en ambos grupos eran similares (25.6 ng/ml, 64 nmol/L), sin diferencias en la BMC tibial, pero las diferencias en la CSA persistieron, por lo que se sugiere que déficit óseos originales solamente son corregidos de forma parcial.(56) La demanda de calcio fetal se cumple gracias al aumento de la absorción de calcio intestinal materno, que es mediado principalmente por la 1-25(OH)₂D o calcitriol y otros factores como el lactógeno placentario y la prolactina; una vez terminado el embarazo en cuestión de días se normalizan los niveles de 1-25(OH)D y la tasa de absorción intestinal de calcio regresa a la tasa previa al periodo de gestación. (55)

2.23 Deficiencia de Vitamina D en el neonato

En el neonato los niveles de calcio se muestran reducidos comparados a aquellos presentes en la vida fetal, esto debido a la remoción del tejido placentario como aporte de PTHrP, con lo que la PTH fetal aumenta. El punto más bajo de calcio en los neonatos puede ser más dramático debido a factores como prematuridad, peso pequeño para edad gestacional, deficiencia materna de vitamina D, y diabetes materna. La homeostasis de calcio sérico será mantenido por la PTH y la vitamina D, y el neonato se vuelve dependiente de la absorción intestinal de calcio.(56)

2.24 Vitamina D y lactancia materna

Una vez terminado el embarazo los niveles aumentados de 1-25-vitamina D regresan a los niveles normales en cuestión de días, y se mantienen como tal durante la lactancia, así mismo, los niveles de 25(OH)D se mantienen prácticamente sin cambios debido a que en la leche materna se excreta una cantidad muy limitada de 25(OH)D o de vitamina D, siendo los niveles séricos maternos de 25(OH)D el principal factor determinante para su concentración en la leche, ya que existe una relación directamente proporcional entre ellos.(55) Si bien la leche materna es sin discusión constituye la mejor nutrición para los niños, ésta solamente contiene entre 15 y 50 UI de vitamina D por litro. (72)

Sin importar el estado de vitamina D materno, el contenido de calcio en la leche no se ve afectado ya que éste será controlado por la presencia PTHrP y la deficiencia de estrógenos que inducirá la reabsorción esquelética. (55) La suplementación con vitamina D es compatible durante el embarazo y la lactancia, siendo clasificada como categoría A, debido a que no representa riesgo para el feto si es administrada durante el primer trimestre.(73) Desde hace tiempo hay controversia respecto a si las cantidades en la leche de mujeres sin aporte suplementario son suficientes para proteger al lactante de su deficiencia, y a pesar de la existencia de estudios que concluyen la necesidad de suplementar durante la alimentación con seno materno debido a re-

portes clínicos de raquitismo y mineralización ósea disminuida en niños alimentados al seno exclusivo, también se sugiere que la suplementación no es necesaria en aquellas mujeres con niveles adecuados de vitamina D. (17) La *National Academy of Sciences* estableció una dosis diaria de 400 UI de vitamina D en mujeres lactando, y es sugerido por diversas organizaciones como *The Committee on Nutrition*, y la Academia Americana de Pediatría, que solamente es necesario dar suplemento a los niños alimentados con seno materno si éste no tiene suficiente exposición a la luz UV o si la madre tiene aportes nutricionales de vitamina D inadecuados. Es de importancia notar que la ingesta materna crónica de dosis grandes de vitamina D pueden provocar en la leche actividad mayor a la normal, lo que puede causar hipercalcemia en el infante, por lo que en caso que la madre recibe dosis suplementarias, los niveles séricos de Ca en el niño deben ser monitorizados. (17) Por lo tanto, el impacto de la deficiencia de vitamina D durante la lactancia será de mayor consecuencia para el neonato, particularmente si es alimentado de manera exclusiva al seno materno, sin suplementación o exposición solar.(55)

2.25 Deficiencia de Vitamina D en la infancia

Datos proporcionados de estudios observacionales en infantes con deficiencia severa de vitamina D o ausencia de 1 α -hidroxilasa o VDR no desarrollan hipocalcemia o raquitismo, o alteraciones que puedan ser reconocidas por lo menos hasta después de varios meses posterior al nacimiento, con un pico máximo a los 2 años de edad. (71)

En la infancia ocurre una fase de rápida de mineralización ósea, y en ésta población la deficiencia de vitamina D puede causar raquitismo e hipocalcemia, además de otras alteraciones esqueléticas, como talla baja, retraso en el crecimiento, además se ha descrito un aumento en la incidencia de enfermedades atópicas, como alergias alimentarias, ambientales, asma y eczema, aumento en la incidencia de algunos tipos de cáncer, principalmente cáncer de colon, diabetes mellitus 1 y 2, mayor incidencia de presentaciones graves de bronquiolitis, trastornos en el desarrollo del lenguaje y esquizofrenia.(16,24,56,74)

2.26 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO Y SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D

Se calcula que una exposición corporal total a luz solar es capaz de proveer lo equivalente a 10,000 UI de vitamina D₃, por lo que representa la mejor estrategia costo-efectiva de obtener vitamina D.(10) El equivalente a 3,000 UI de D₃ puede obtenerse con una dosis solar de eritema de 0.5, es decir la mitad de la dosis requerida para provocar enrojecimiento ligero de la piel, con irradiación UVB de brazos y piernas, que puede lograrse en personas con piel blanca al exponerse a la luz solar en verano por 5 a 10 minutos. (10) La exposición solar como reforzamiento de vitamina D es una opción para aquellos pacientes que no quieran o no sean capaces de recibir beneficio con una suplementación administrada por vía oral. Es importante notar que la asociación entre exposición solar con envejecimiento y cáncer de piel, han limitado el beneficio obtenido de la radiación UVB para la síntesis endógena de D₃. (10)

Hay estudios que lograron elevar concentraciones activas de la vitamina en todas las temporadas del año con la suplementación diaria de 400 UI.(17) Se había considerado que una suplementación diaria con 600 IU de vitamina D era suficiente para lograr las metas séricas de >20 ng/ml de 25(OH)D, como ha concluido el IOM, sin embargo se sugiere que estos niveles bajos de suplementación no son suficientes para corregir deficiencia de vitamina D en personas con piel oscura, exposición solar limitada, obesidad, o malabsorción, como aquellos sometidos a cirugía bariátrica.(10) No se ha visto toxicidad por vitamina D en dosis menores a 10,000 UI/día, sin embargo se considera seguro para la población general la dosis diaria de hasta 4,000 UI. (10) Por cada 100 UI de D₃ se eleva el 25(OH)D un 0.5-1 ng/ml, sin embargo en estudios de dosis respuesta se ha mostrado que ésta elevación no es lineal sino cuadrática, y el aumento es cuatro veces mayor por cada 100 UI cuando el 25(OH)D es menor a 20 ng/ml. (10,22)

American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda la suplementación de neonatos de término (37-41 semanas de gestación) alimentados al seno materno de manera exclusiva o parcial con 400UI/día de vitamina D, y a todos los infantes con 600 UI/día.(41,56) Perinatal Guidelines of South Australia recomienda la medición de 25OHD en todas las mujeres de riesgo durante

su primera consulta prenatal. Definen población de alto riesgo a las mujeres que de manera rutinaria se cubran la cabeza, de piel oscura, nuevas inmigrantes. Si la determinación sérica de 25OHD es <60 nmol/l (24 ng/ml), la recomendación es ser tratada con 1000 U/d de vitamina D y se repiten determinaciones de 25OHD en visitas subsecuentes.(75)

Actualmente diversos países y asociaciones han desarrollado guías para suplementar la vitamina D durante el embarazo y en la etapa neonatal, dependiendo de los niveles de 25OHD materno y neonatal será la dosis recomendada que tenga cada población. Para satisfacer los requerimientos de vitamina D en un neonato que es alimentado con leche materna exclusivamente, la madre requiere de 2,000 – 4,000 UI/día para transferir vitamina D a su leche en condiciones adecuadas.(76)

Las formas de vitamina D disponibles comercialmente son el ergocalciferol, colecalciferol, calcifediol, calcitriol, y dihidrotaquisterol. En animales la suplementación a dosis altas se ha encontrado que posee efectos teratogénicos, pero no hay evidencia de ello en humanos. También se ha administrado vitamina D en altas dosis (100,000 UI/día) durante el embarazo para tratar el hipoparatiroidismo materno, sin haberse reportado efectos adversos en los productos al nacimiento o durante su seguimiento.(17)

La suplementación en adultos mayores reduce la tasa de pérdida ósea, y es recomendada para disminuir los riesgos asociados a las caídas, siendo la suplementación efectiva dosis-dependiente a partir de 700-1,000 UI/día, por lo que se considera adecuada la dosis de 700-800 UI/día, para prevenir fracturas y caídas, con niveles séricos mínimos para reducir caídas de 24 ng/ml (60 nmol/L).(10,57)

Con dosis diaria de 600-800 UI los niveles séricos de 25(OH)D aumentan casi en todos a cifras >20 ng/ml, y 1600-2000 UI a >30 ng/ml.(22) No existe evidencia que indique que la suplementación semanal con 50,00 UI durante 8 semanas sea mejor o más efectiva que la administración diaria para el tratamiento de la insuficiencia de vitamina D (<20 ng/ml).(22) El calcitriol [1,25(OH)₂D] tiene un inicio de acción rápido y una vida media de 4 a 6 horas, la presentación

disponible es de 0.25 y 0.5 mcg; se sugiere dar esta presentación en pacientes con tasa de filtrado glomerular menor a 40 ml/min porque tienen disminuida la conversión a la forma activa.

También es importante recomendar el aumento en la ingesta dietética de productos con fuente natural de vitamina D, o alimentos fortificados con ella.(22) En muchos pacientes la suplementación solamente es necesaria en los meses de invierno, típicamente de enero a marzo, ya que para verano se espera un aumento de los niveles de 25(OH)D, y una resolución del hiperparatiroidismo secundario.(22) Se sugiere que las personas que pasan tiempo en exteriores y tienen actividades normales durante el verano, los niveles de 25(OH)D bajen solamente durante el invierno por lo que una suplementación con 600-800 UI diaria podría ser efectivo para evitar insuficiencia, y a las personas que eviten exposición solar en verano, o perpetúen el uso continuo de bloqueador solar, la dosis podría aumentarse hasta 800 UI al día.(22)

Capítulo III

3. HIPÓTESIS

A) Hipótesis de trabajo:

La prevalencia de deficiencia de vitamina D en madres y sus neonatos de una población del noreste de México es mayor a un 50%.

B) Hipótesis nula:

La prevalencia de deficiencia de vitamina D en madres y sus neonatos de una población del noreste de México es menor a 50%

Capítulo IV

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Conocer la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de 25 hidroxivitamina D en madres y sus neonatos de una población del noreste de México y correlacionarlos con los diversos factores de riesgo que pueden condicionar su deficiencia.

4.1 Objetivo secundarios

- Definir la ingesta promedio de vitamina D en la población de estudio.
- Analizar la asociación de los niveles de vitamina D neonatal y materna con la estación del año al momento del nacimiento.
- Determinar si existe relación de los niveles de vitamina D maternos y neonatales con el tiempo de exposición solar durante el embarazo.
- Asociar los niveles de vitamina D maternos con el fototipo de piel de acuerdo a la Clasificación de Fitzpatrick.
- Comparar madres adolescentes con y sin niveles bajos de vitamina D ver su influencia en perímetro cefálico.

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, transversal y prospectivo en puérperas y sus neonatos atendidos en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, México.

Esta sección se clasifica en los siguientes apartados:

- Selección de la población de estudio.
- Realizar el llenado de la hoja de captura y el Cuestionario de Frecuencia de Alimentos (CFA) con vitamina D.
- Recolección de muestras, traslado y proceso de centrifugación y congelación del suero.
- Procesar la prueba de 25 OHD por el método de ELISA (**Figura 15**).
- Capturar las variables.
- Análisis estadístico.



Figura 15. Esquema de Metodología

5.1 Selección de la población de estudio

- A) Criterios de inclusión: se seleccionarán a las madres y los recién nacidos de 37 – 41 semanas de gestación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” que permanecen en el Área de Alojamiento Conjunto. El protocolo fue autorizado por los Comités de Investigación y de Ética de la institución (PE13–013) (9.1 **ANEXO 1**)
- B) Criterios de exclusión: Neonatos productos de gestaciones múltiples.
- C) Criterios de eliminación: Recién nacidos o madres con indicadores antropométricos incompletos o que no se consiga la cantidad mínima de sangre para procesar la prueba.
- D) Lugar de referencia y método de reclutamiento: Se seleccionarán a las madres y los recién nacidos de 37 – 41 semanas de gestación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” que permanecen en el Área de Alojamiento Conjunto. La población de estudio es residente de Monterrey, México; ciudad localizada en la latitud norte de 25°40’11”, en el periodo del 20 de mayo del 2013 al 30 de septiembre del 2014.

Se invitó a las madres hospitalizadas por la atención del parto o cesárea a participar en el protocolo de investigación. De acuerdo a las buenas prácticas clínicas, se les explicó detalladamente el consentimiento informado (**9.2 ANEXO 2**), en lenguaje sencillo, mencionando los beneficios de conocer los niveles de la vitamina D y de los posibles riesgos de realizar la punción para la obtención de las muestras de la madre y su recién nacido. Una vez que lo comprendieron, lo autorizaron y lo firman tanto la madre y el padre, así como dos testigos; se procedió a la captura de resultados.

En caso que la madre fuera menor de edad y soltera o en unión libre, se solicitó la autorización por escrito de las personas que ejercían la patria potestad de la menor (de sus padres).

5.2 Realizar el llenado de la hoja de captura y cuestionario de frecuencia de alimentos con vitamina D.

Las variables que se analizaron fueron las siguientes (**9.3 ANEXO 3**):

- **Antecedentes generales:** nombre completo, edad, registro del hospital, dirección, teléfono, estado civil, escolaridad, ocupación, tabaquismo, alcoholismo, drogas y antecedentes personales patológicos (médicos, quirúrgicos, traumáticos, transfusionales).
- **Antecedentes gineco-obstétricos:** fecha de Última Menstruación (FUM), número de gesta, cesáreas, partos, abortos y óbitos.
- **Antecedentes perinatales:** uso de medicamentos y enfermedad materna asociada (Diabetes mellitus o gestacional, preeclampsia, hipertensión arterial u otra).
- **Antecedentes nutricionales:** realizar el Cuestionario de Frecuencia de Alimentos (CFA) de Vitamina D(77) (**9.4 ANEXO 4**) y se revisaron los valores de vitamina D que contienen los alimentos fortificados en México. Se cuantificó el consumo de vitamina D por la dieta diario y semanal, expresado en Unidades Internacionales (UI). Se interrogó a la madre si consumió suplementos vitamínicos durante el embarazo, en caso de ser afirmativo se especificará el trimestre comenzó a consumirlos, la frecuencia y dosis, así como el nombre comercial para investigar la cantidad de Vitamina D que ingirió por suplemento diaria y semanalmente.
- **Somatometría materna:** el peso se midió en kilogramos y la estatura en metros, datos tomados del expediente clínico materno. Se calculará el Índice de Masa Corporal (IMC) prenatal y al final del embarazo.
- **Color de piel materna:** el color de piel materna se agrupó de acuerdo a la Clasificación de fototipo de piel de Fitzpatrick (44), donde los fototipos del I al III son melanocomprometidas, corresponden a pieles blancas con una reacción de quemadura después de una exposición solar de 30 minutos o más sin protección y en un pico de estación (primavera o verano) y los fototipos IV al VI corresponden a pieles melanocompetentes, esto significa pieles morenas o negra que a una exposición solar de al menos 30 minutos sin protección

y en un pico de estación (primavera o verano), van a reaccionar con bronceado pero sin quemadura. (**9.5 ANEXO 5**).

Se documentó el tiempo de exposición solar en minutos/día; así como el uso de bloqueador solar especificando nombre comercial, Factor de Protección Solar (FPS) y las zonas de aplicación.

Se analizaron las siguientes variables neonatales:

- **Fecha de nacimiento:** para determinar estación del año (primavera los neonatos nacidos en los meses de marzo a mayo, verano de junio a agosto, otoño de septiembre a noviembre e invierno de diciembre a febrero).
- **Edad gestacional:** en semanas por el método de Capurro (**9.6 ANEXO 6**).
- **Sexo**
- **Apgar:** al minuto y a los 5 minutos (**9.7 ANEXO 7**).
- **Peso:** en gramos.
- **Talla y perímetro cefálico:** en centímetros.

Se clasificaron las variables antropométricas con Z-score y percentiles utilizando la gráfica de Fenton (**9.8 ANEXO 8**). Las medidas antropométricas neonatales se obtuvieron mediante el uso de un tallímetro (SECA 210–Alemania), una cinta métrica (SECA 201–Alemania) y una báscula digital (SECA 354–Alemania).

En el binomio madre e hijo se analizaron los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D. Los valores de referencia de 25 hidroxivitamina D son de la Clasificación de la Sociedad de Endocrinología Clínica(35):

- Normal 32 – 100 ng/ml
- Insuficiencia 20 – 31 ng/ml
- Deficiencia 10 -19 ng/ml
- Deficiencia severa menor 10 ng/ml

5.3 Recolección de muestras, traslado y proceso de centrifugación y congelación del suero

- **Madre:** se tomaron 5-7 ml de sangre venosa periférica en la región antero cubital a las 24 a 48 horas del evento obstétrico (**Figura 16**).
- **Neonato:** se tomó muestra de sangre capilar por punción al momento de tomar el tamiz metabólico neonatal de 24 a 48 horas. de vida extrauterina (**Figura 17**).



Figura 16. Recolección de sangre venosa materna



Figura 17. Toma de sangre capilar de talón en neonato

Una vez recolectada la muestra se etiquetó con el nombre y registro del paciente, así como la fecha de la toma; se completó el formato foliado de muestras específico para el protocolo que previamente deberá ser otorgado por el Servicio de Endocrinología y se trasladaron las muestras en un recipiente cerrado con tapa al Laboratorio de Endocrinología donde se capturó la muestra en recepción, posteriormente se realizó la centrifugación de las muestras (**Figura 18**), se separaron en alícuotas y se congelaron a una temperatura de -20°C .

5.4 Procesar la prueba de 25 OHD por el método de ELISA

Todas las muestras fueron procesadas al mismo tiempo por el método de inmunoensayo enzimático (ELISA), en un equipo Cobas 6000 Hitachi (Roche–Suiza) (**Figura 19**). Para ello se utilizó el kit de ELISA para vitamina D3 Cloud-Clone Corp.®, Test CEA920Ge 96, Houston, Tx, USA; con una alta especificidad para detectar vitamina D3; y una precisión intra-ensayo $\text{CV}<10\%$, e inter-ensayo $\text{CV}<12\%$. (**Figura 20** y **Figura 21**)

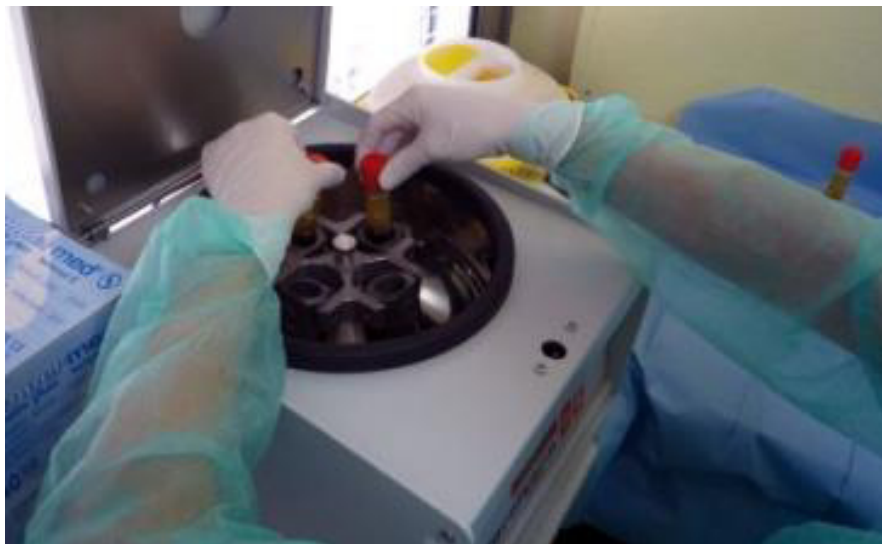


Figura 18. Centrifugación de muestras maternas



Figura 19. Equipo Cobas 6000 Hitachi (Roche – Suiza) para procesamiento de muestras por el método de inmunoensayo enzimático



Figura 20. Kit de ELISA para vitamina D3 Cloud-Clone Corp®



Figura 21. Interior de Kit ELISA para vitamina D3 Cloud-Clone Corp.®, donde incluye una solución estándar, los reactivos A y B, así como sus respectivos diluyentes y la solución stop

5.5 Fundamento del ensayo

El kit es una técnica de inmunoensayo enzimático de inhibición competitiva para la medición cuantitativa in vitro de Vitamina D3 en el suero, plasma y otros fluidos biológicos.

Este ensayo emplea la técnica de inmunoensayo enzimático de inhibición competitiva. Un anticuerpo monoclonal específico para Vitamina D3 ha sido revestido sobre una microplaca. Se inició una reacción de inhibición competitiva entre biotina etiquetada con Vitamina D3 y no marcados con Vitamina D3 (estándares o muestras). Después de la incubación del conjugado no unido, se elimina mediante lavado. Posteriormente a la avidina conjugada con peroxidasa de rábano (HRP) se añaden a cada pocillo de la microplaca y se incuba. La cantidad de conjugado HRP unido es inversamente proporcional a concentración de Vitamina D3 en la muestra. Después de la adición de la solución del sustrato, la intensidad del color desarrollado es proporcional a la inversa de la concentración de Vitamina D3 en la muestra.

5.6 Descripción del proceso

Se recolectaron las muestras con la metodología previamente dependiendo si es neonatal o materna.

Para almacenar suero se permitió que la muestra se coagulara (2 horas a temperatura ambiente) o toda la noche a 4°C antes de la centrifugación.

Se centrifugó a 1000xg por 20 minutos. Realice el ensayo inmediatamente o almacene las muestras en alícuotas a -20°C o -80°C.

5.7 Materiales *(Figura 21)*

- Placa recubierta con 96 pocillos *(Figura 22)*
- Estándar
- Reactivo A
- Reactivo B
- Diluyente reactivo
- TMB Substrato
- Wash Buffer
- Diluyente estándar
- Diluyente del ensayo A
- Diluyente del ensayo B
- Solución Stop



Figura 22. Placa recubierta con 96 pocillos

5.8 Preparación del reactivo

- Se hizo un listado de todos los componentes del Kit y las muestras a temperatura ambiente antes de su uso.
- Estándar: Reconstitución de Estándares con 1 ml de Diluyente Estándar, manteniendo por 10 minutos a temperatura ambiente. Mezclar (que no haga espuma). La concentración de la Solución Stock es 400 ng/ml (**Figura 23**).
- Se prepararon 5 tubos que contengan 0.6 ml del Diluyente Estándar y hacer una dilución seriada tomando 300 μ l de la solución Stock.

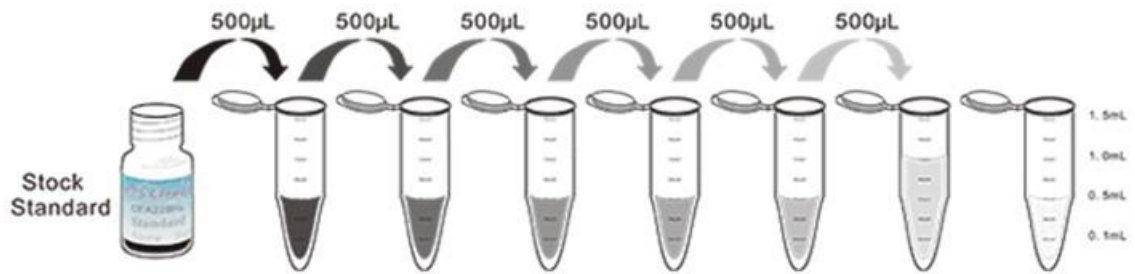


Figura 23. Dilución del stock estándar

- Concentraciones son las siguientes:
 - El estándar diluyente es blanco 0 ng/ml
 - Reactivo A de detección. Reconstituye el Reactivo A de detección con 150 µl del Diluyente Reactivo, que permanezca a 10 minutos a temperatura ambiente. Agitar (sin que haga espuma). Prepara una solución de trabajo 1:100 con el diluyente del ensayo A.
 - Reactivo B de detección: Centrifugue brevemente el reactivo de detección B. Prepare una solución de trabajo 1:100 con el diluyente del ensayo B.
 - Solución lavadora. Diluye 20 ml de la solución Wash concentrada (30x) con 580 ml de agua destilada, para preparar 600 ml de solución Wash.
- TMB Substrato: aspirar la dosis necesaria de la solución con puntas esterilizadas y no volcar la solución residual en el vial nuevo.

Nota de preparación de reactivos:

- No está permitido hacer la dilución seriada directamente en los pocillos.
- Prepare el estándar dentro de los primeros 15 minutos antes del ensayo.
- El reactivo de detección A y B es una solución pegajosa, por lo tanto, se debe pipetear despacio para reducir la probabilidad de error.

5.9 Procedimiento de ensayo

- Determine los pocillos para los estándares, muestra y blanco. Prepare 5 pocillos los puntos del estándar, 1 pocillo para el blanco.
- Agregue 50 μl de cada una de las diluciones de estándar, blanco y muestra en el pocillo apropiado respectivamente (**Figura 24**).



Figura 24. Agregar las diluciones estándar a cada pocillo

- Agregue 50 μl del Reactivo A de detección inmediatamente a cada pocillo (**Figura 25**, **Figura 26** y **Figura 27**).



Figura 25. Llenar las micropipetas con 50 μl del Reactivo A



Figura 26. Vaciar los 50 μ l del Reactivo A en los 96 pocillos

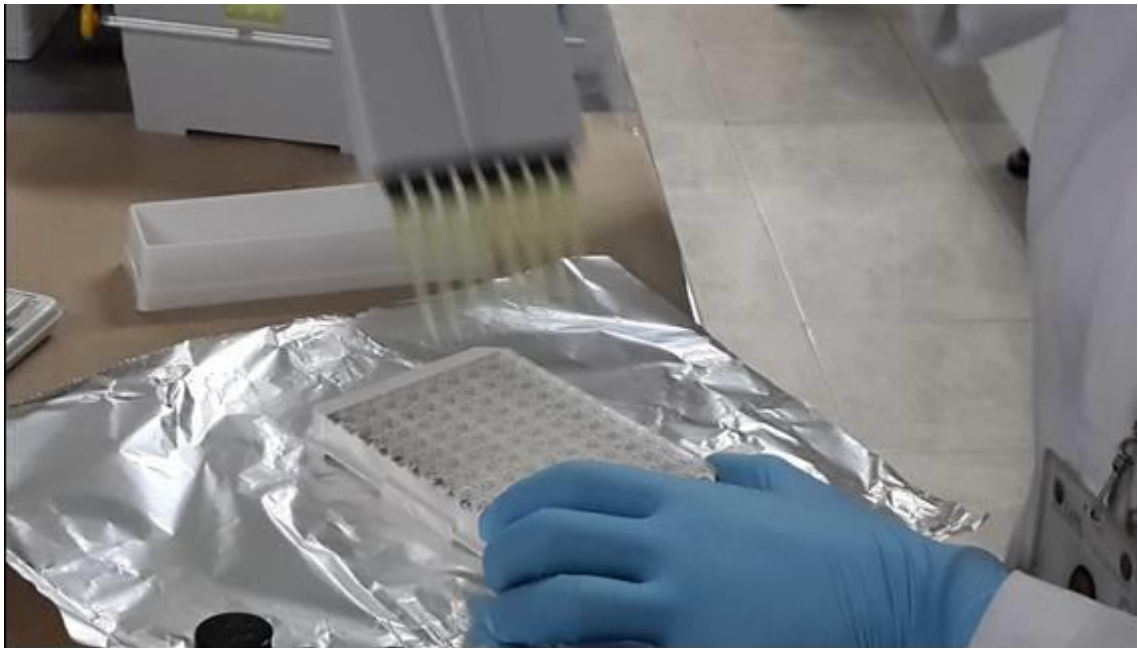


Figura 27. Retirar las micropipetas después de agregar el Reactivo A

- Agite la placa gentilmente (usando un agitador de microplaca).
- Cubrir con una tapa para placas.
- Incubar por 1 hora a 37°C.
- El reactivo de Detección A puede aparecer turbio. Mantenga a temperatura ambiente y mezcle gentilmente hasta que la solución aparezca uniforme.
- Aspire la solución y lave con 350 μ l de solución de lavado al 1X en cada pocillo usando una pipeta multicanal. Dejar que repose 1 – 2 minutos.
- Remover el líquido remanente de todos los pocillos sacudiendo la placa en un papel absorbente.
- Agregue 100 μ l de la solución de trabajo del reactivo de Detección B a cada uno de los pocillos (**Figura 28**).



Figura 28. Agregar 100 μ l de la solución del reactivo de Detección B a cada uno de los pocillos

- Incube por 30 minutos a 37°C. Después tape la placa con un sellador.
- Repita el proceso de aspiración/lavado por 5 veces.
- Agregue 90 μ l de la solución de sustrato a cada pocillo. Cubra la placa con un nuevo sellador.
- Incube por 15 a 20 minutos a 37°C (no exceda de 30 minutos). Proteger de la luz. El líquido se tornará azul por la adición de la solución del sustrato.
- Agregue 50 μ l de la solución stop a cada pocillo. El líquido se tornará amarillo por la adición de la solución stop. Mezclar el líquido por golpes en los bordes de la placa, si el cambio de color no aparece uniforme, golpee suavemente la placa para que se mezcle bien.
- Eliminar cualquier gota de agua y de huella dactilar en la parte inferior de la placa y confirmar que no haya burbujas en la superficie del líquido. A continuación, ejecute el lector de microplacas y llevar a cabo la medición a 450 nm inmediatamente.

5.10 Cálculo de resultados

- Este ensayo emplea la técnica de inmunoensayo enzimático de inhibición competitiva, por lo tanto, hay una correlación inversa entre la concentración de Vitamina D3 en la muestra y la intensidad de la señal de ensayo.
- Se promedian las lecturas duplicadas para cada estándar, control y muestras. Crear una curva estándar de log-log o semi-log papel cuadriculado, con el logaritmo de la concentración de Vitamina D3 en el eje (Y) y la absorbancia en el eje (X). Dibuje la mejor línea recta de ajuste a través de los puntos estándar y puede ser determinada por análisis de regresión. El uso de algún software de la trama, por ejemplo, la curva de expertos 1.30, también se recomienda. Si se han diluido las muestras, la concentración de lectura de la curva estándar debe multiplicarse por el factor de dilución.

5.11 Typical data

Para simplificar el cálculo, se traza el valor de OD de la norma (eje X) contra el logaritmo de la concentración de la norma (eje Y), a pesar de la concentración es la variable independiente y el valor de OD es la variable dependiente. Los valores de OD de la curva estándar pueden variar de acuerdo a las condiciones de rendimiento del ensayo (por ejemplo: el operador, pipeteando la técnica, la técnica de lavado o efectos de temperatura). La curva estándar típica de continuación se proporciona sólo como referencia (**Figura 29**).

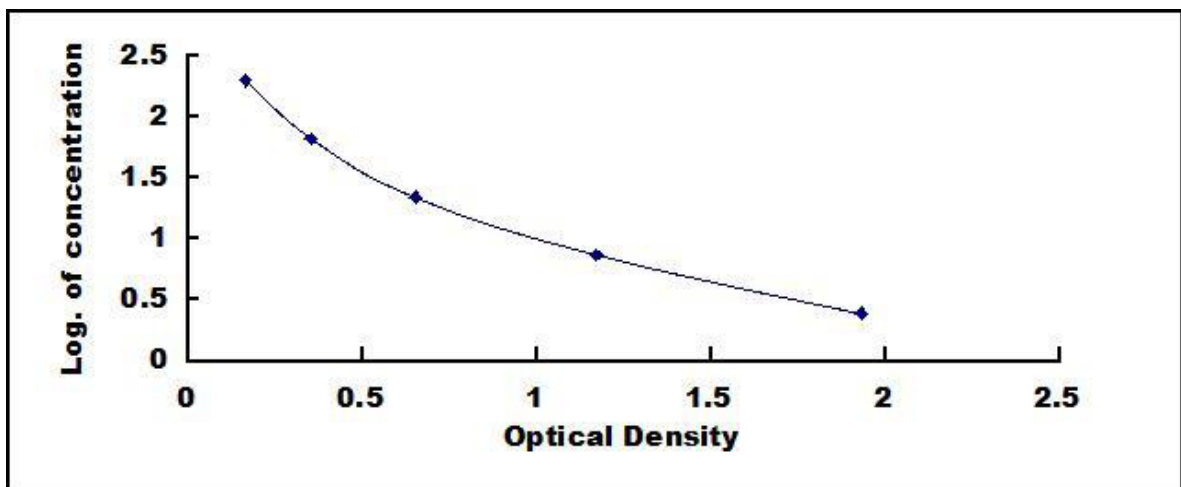


Figura 29. Curva estándar típica (typical data)

5.12 Rango de detección

4.94 – 400 ng/ml. Las concentraciones de estándares usados para la curva fueron 400 ng/ml, 133.33 ng/ml, 44.44 ng/ml, 4.94 ng/ml.

SENSIBILIDAD:

- La dosis mínima detectable de Vitamina D3 es típicamente 2.13 ng/ml.

- La sensibilidad de este ensayo, o límite inferior de detección (LLD) se definió como la concentración más baja de proteína que podrían diferenciarse de cero. Se determinó restando dos desviaciones estándar para el valor de densidad óptica media de veinte repeticiones cero estándares y calcular la concentración correspondiente.

ESPECIFICIDAD:

- Este ensayo de anticuerpos monoclonales tiene una alta sensibilidad y excelente especificidad para la detección de Vitamina D3.
- No se observó reactividad cruzada significativa o interferencia entre Vitamina D3 y análogos.

5.13 Análisis estadístico

- Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó la fórmula para comparación de dos proporciones. Utilizando una fórmula para prueba de hipótesis y diferencia de dos proporciones, con un valor α de 1.96 con nivel de significancia del 95% para dos colas, y un valor $z\beta$ de 0.84 con una potencia de 80%, se obtuvo una muestra de 176 binomios madre e hijo.
- Se utilizará el programa Excel para la captura de datos y el programa SPSS versión 20.00 (IBM, Armonk, NY, EE UU), para el análisis estadístico.
- Se analizarán variables cuantitativas (continuas y discretas) y cualitativas.
- Para determinar el valor alfa se utilizará p menor 0.05, se utilizará la t de student como prueba paramétrica. Para confirmar que la variable tenga una curva de distribución normal se utilizará la prueba de Kolmogorov-Smirnov.
- Se utilizarán como pruebas no paramétricas la chi cuadrada y la prueba U de Mann-Whitney.
- Se hará análisis de correlación univariada en cada una de las variables que presenten un valor de $p < 0.05$.

- Se realizará una prueba de Correlación de Pearson univariada para analizar la asociación lineal de los niveles de vitamina D materno y neonatal con las variables de edad materna, IMC al final del embarazo, las variables antropométricas neonatales, consumo de vitamina D en alimentos y suplementos maternos durante el embarazo, el tiempo de exposición solar y estación del año al momento del nacimiento.
- Adicionalmente, se utilizó un modelo multivariado de regresión lineal, con los niveles de 25OHD maternos como variable dependiente; y el consumo de vitamina D en la dieta materna, el fototipo de piel, el tiempo de exposición solar, y el IMC al inicio de la gestación como covariables.

Capítulo VI

6. RESULTADOS

En el periodo de 20 de mayo del 2013 al 30 de septiembre del 2014, se reclutaron 194 binomios madre-hijo, se excluyeron 3 binomios por muestra sanguínea insuficiente de los neonatos, quedando un total de 191 binomios.

Al analizar los datos demográficos de la muestra de estudio, se evidenció que el 64% de las madres eran adultas y el 36% adolescentes; la mayoría se dedicaba al hogar (88%), el 64% tenían escolaridad básica y una pareja estable, predominando la unión libre en un 55%.

Se documentó que 74 pacientes eran primigestas (39%), 59 pacientes tenían una gesta previa (31%), 33 pacientes con dos gestas previas (17%) y 25 madres con 3 o más gestas previas (13%) (**Tabla 5**).

Al analizar las variables antropométricas maternas, se observó que la tercera parte de las participantes iniciaron el embarazo con sobrepeso u obesidad y, al término del mismo, este número aumentó a 78% (**Tabla 5**).

Esto evidencia que sólo 13% de las madres presentaron niveles normales (mayores a 32 ng/ml), mientras que 26% mostró niveles de insuficiencia (20 - 31 ng/ml) y 61% de deficiencia (menor a 20 ng/ml). Más relevante aún, resulta que todos los neonatos presentaron niveles de 25OHD anormalmente bajos: 2% de insuficiencia y 98% de deficiencia. De estos últimos, 66% muestran deficiencia severa, definida con valores menores a los 11 ng/ml (**Tabla 7**).

Al analizar las variables neonatales se evidenció que el 59% de los neonatos nacieron por parto eutócico, el 51% de la muestra fueron del sexo femenino y el promedio del Apgar al minuto fue 8 y a los 5 minutos fue de 9. Las medias antropométricas neonatales se encontraron dentro de los percentiles normales (**Tabla 6**).

La media de 25OHD fue de 19.74 ± 10.21 ng/ml en las madres, y de 9.42 ± 3.53 ng/ml en los neonatos. Esto evidencia que sólo 13% de las madres presentaron niveles normales (mayores a 32 ng/ml), mientras que 26% mostró niveles de insuficiencia (20 - 31 ng/ml) y 61% de deficiencia (menor a 20 ng/ml). Más relevante aún, resulta que todos los neonatos presentaron niveles de

Tabla 5. Variables demográficas y somatometría de las madres

	Total n = 191 (%)
Edad	
Adolescentes (≤ 19 años)	69 (36)
Adultas (≥ 20 años)	122 (64)
Ocupación	
Hogar	169 (88)
Estudiante	9 (5)
Empleada	13 (7)
Estado civil	
Soltera	32 (17)
Casada	48 (25)
Unión libre	104 (55)
Divorcida	2 (1)
Escolaridad	
Analfabeta	2 (1)
Primaria	34 (18)
Secundaria	87 (46)
Preparatoria	61 (32)
Licenciatura	4 (2)
Peso inicio embarazo (Kg)	$60,39 \pm 13,44$
IMC prenatal	$24,31 \pm 5,08$
<i>Normal (menor 25)</i>	<i>122 (64)</i>
<i>Sobrepeso (25 - 29.99)</i>	<i>40 (21)</i>
<i>Obesidad (mayor a 30)</i>	<i>29 (15)</i>
Peso final del embarazo (Kg)	$72,84 \pm 13,87$
IMC final del embarazo	$29,35 \pm 5,34$
<i>Normal (menor 25)</i>	<i>42 (22)</i>
<i>Sobrepeso (25 - 29.99)</i>	<i>76 (40)</i>
<i>Obesidad (mayor a 30)</i>	<i>73 (38)</i>
Gestas previas	
0	74 (39)
1	59 (31)
2	33 (17)
3+	25 (13)

IMC: Índice de Masa Corporal

25OHD anormalmente bajos: 2% de insuficiencia y 98% de deficiencia. De estos últimos, 66% muestran deficiencia severa, definida con valores menores a los 11 ng/ml (**Tabla 7**)

Tabla 6. Variables Neonatales

	Total n=191 (%)
Vía nacimiento	
<i>Parto</i>	113 (59)
<i>Cesárea</i>	78 (41)
Sexo	
<i>Masculino</i>	95 (49)
<i>Femenino</i>	96 (51)
Media (DE)	
Apgar	
<i>1 minuto</i>	8 ($\pm 0,60$)
<i>5 minutos</i>	9 ($\pm 0,80$)
EG	39,1 ($\pm 1,19$)
Peso (gr)	3254,71($\pm 411,32$)
Z score	-0,15 ($\pm 0,85$)
Talla (cm)	50,33 ($\pm 1,81$)
PC (cm)	34,30 ($\pm 1,50$)

EG: Edad Gestacional, PC: Perímetro Cefálico

DE: Desviación Estándar

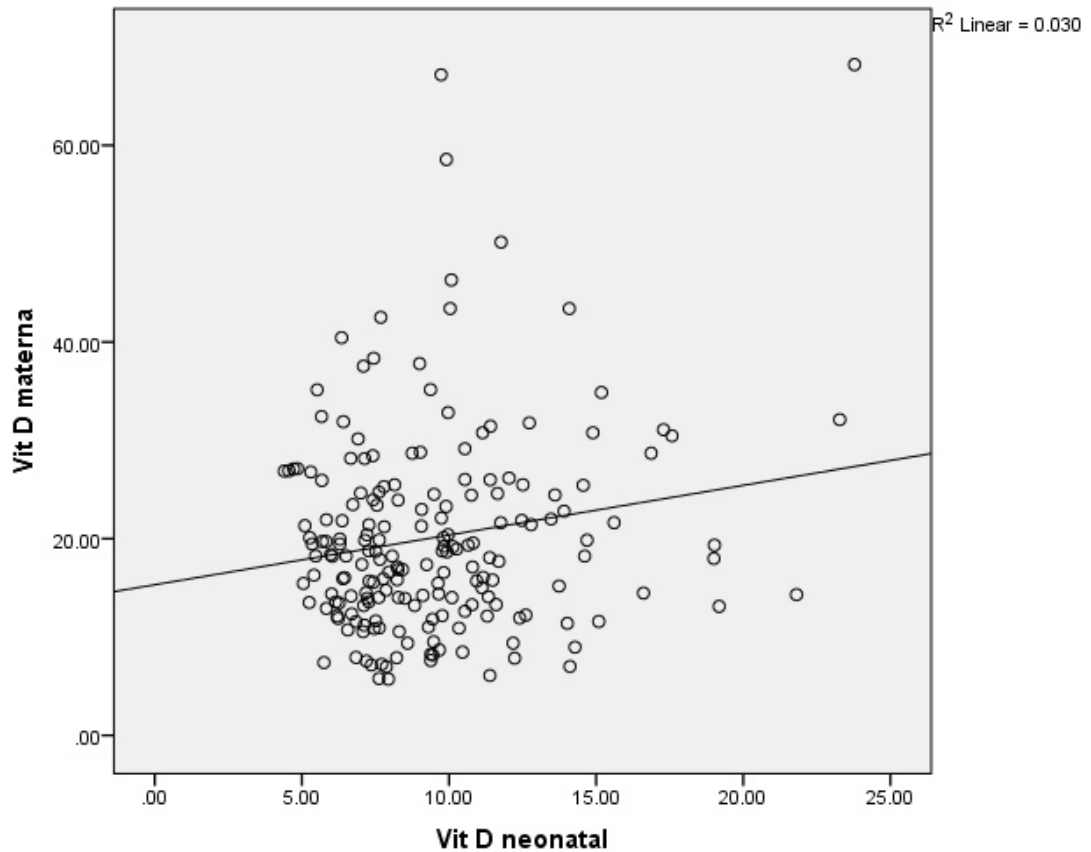
Tabla 7. Comparación de 25(OH)D sérica neonatal total y dividida en madres adolescentes y adultas

Clasificación	Total n=191 (%)	Madres adolescentes n=69 (%)	Madres adultas n = 122 (%)	P
Materna				
Normal (30 - 100 ng/ml)	26 (13)	9 (13)	17 (14)	0.98
Insuficiencia (20 - 29 ng/ml)	49 (26)	18 (26)	31 (25)	
Deficiencia (10 - 19 ng/ml)	95 (50)	35 (51)	60 (49)	
Deficiencia severa (< 10 ng/ml)	21 (11)	7 (10)	14 (12)	
Neonatal				
Normal (30 - 100 ng/ml)	0	0	0	0.3
Insuficiencia (20 - 29 ng/ml)	3 (2)	1 (1)	2 (2)	
Deficiencia (10 - 19 ng/ml)	62 (32)	23 (33)	39 (32)	
Deficiencia severa (< 10 ng/ml)	126 (66)	45 (65)	81 (66)	

25 OHD: 25 hidroxí-vitamina D

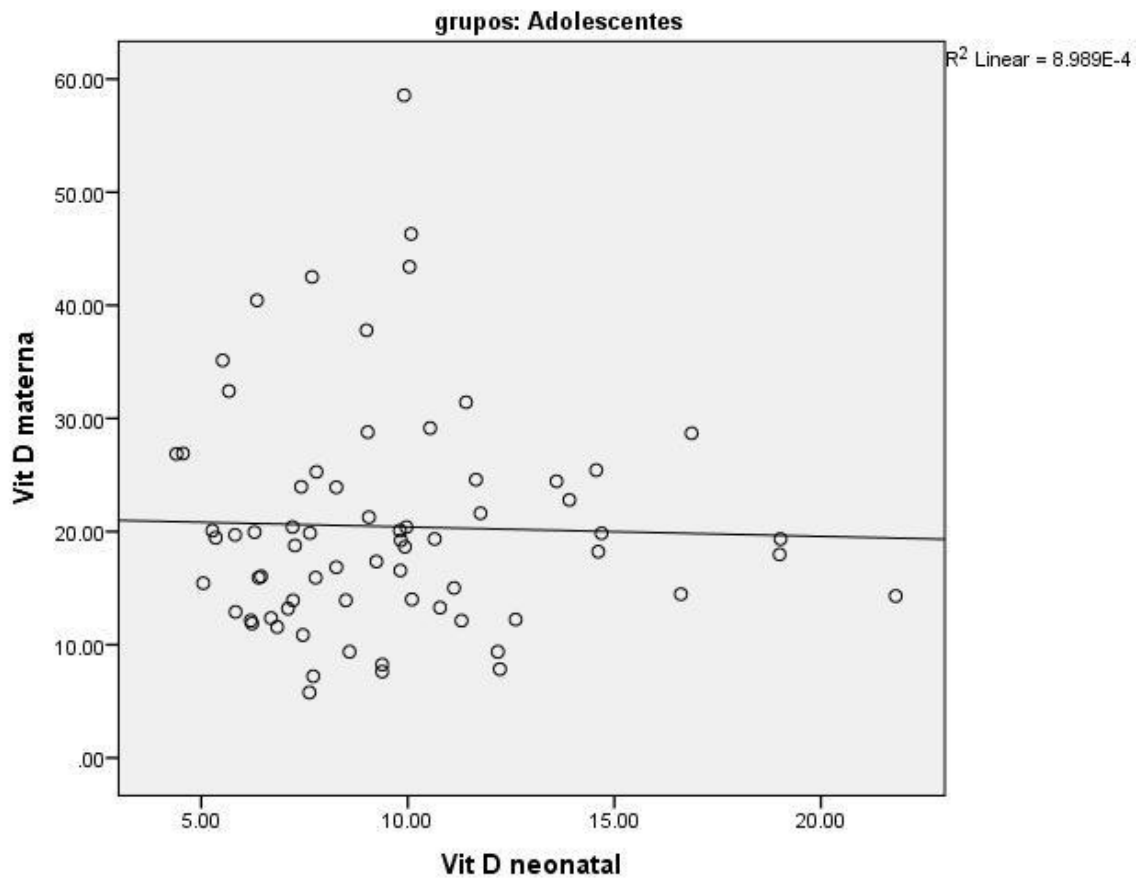
Siguiendo la clasificación utilizada con anterioridad, donde se dividió la muestra en grupos de madres adolescentes y madres adultas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de 25OHD entre ambos grupos, así como tampoco en los neonatos (**Tabla 7**).

Por otro lado, existe una débil correlación positiva entre los niveles de 25OHD de la madre con los niveles séricos de 25OHD de los neonatos ($r^2=0.173$; $p=0.017$). Asimismo, los niveles séricos de 25OHD maternos, predicen los niveles séricos de la 25OHD neonatal ($r^2= 0.030$; $p=0.017$) (**Gráfica 1**).

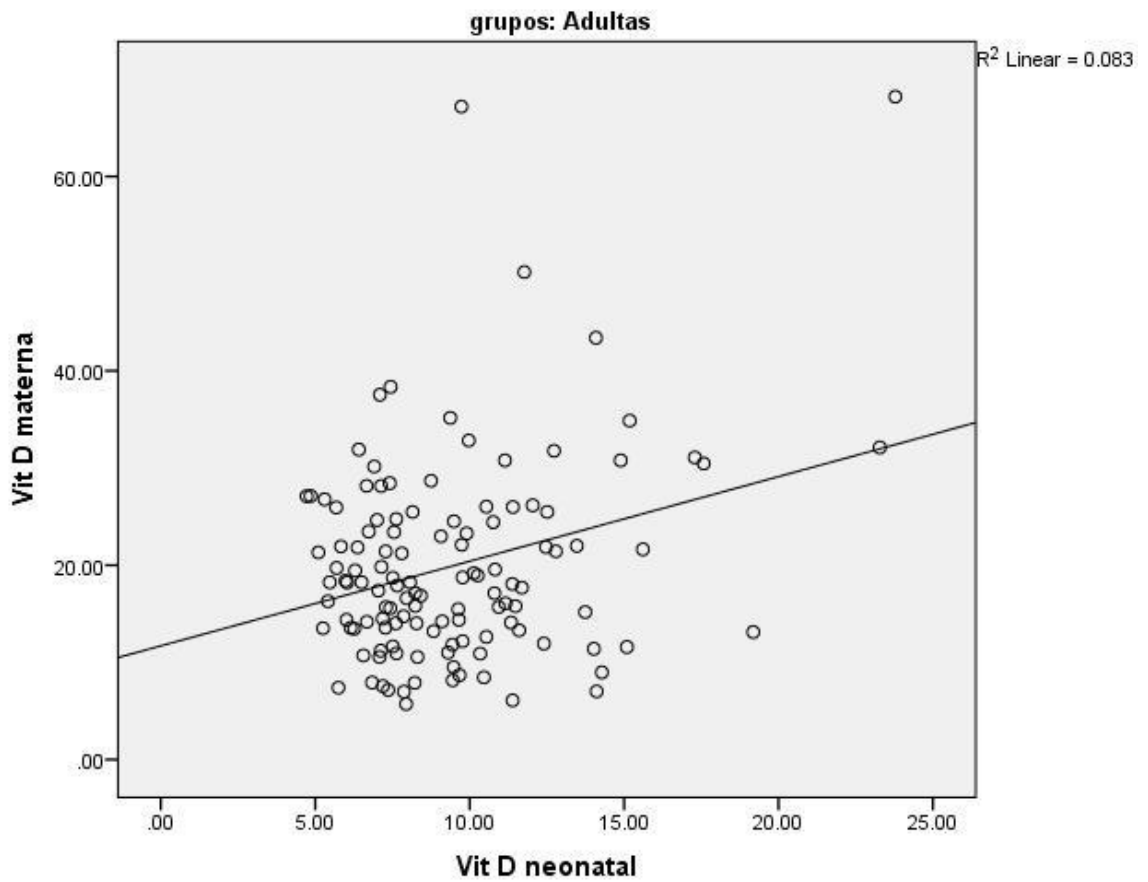


Gráfica 1. Correlación lineal entre los niveles de 25(OH)D de la madre con los niveles séricos de 25(OH)D de los neonatos

Se dividió la muestra en madres adolescentes y adultas y analizó esta misma correlación lineal entre los niveles de 25OHD de la madre con los niveles séricos de 25OHD de los neonatos en madres adolescentes y adultas, no encontrando una correlación en el grupo de madres adolescentes ($r^2=8.989E-4$; $p=0.80$) (**Gráfica 2**), sin embargo, se encontró una correlación en el grupo de madres adultas ($r^2= 0.084$; $p=0.001$) (**Gráfica 3**).

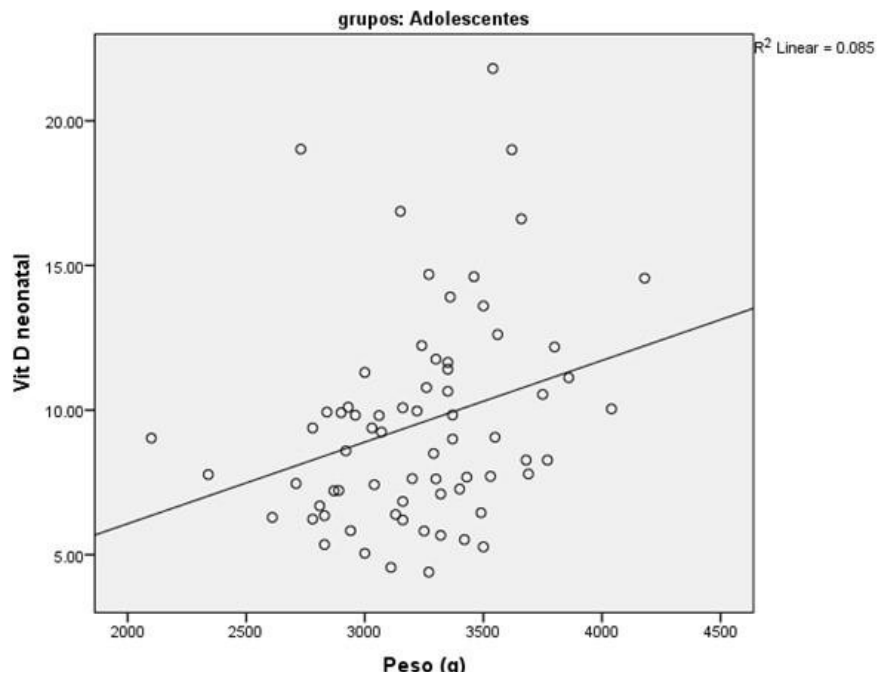


Gráfica 2. Correlación lineal entre los niveles de 25(OH)D de madres adolescentes con los niveles séricos de 25(OH)D de sus neonatos

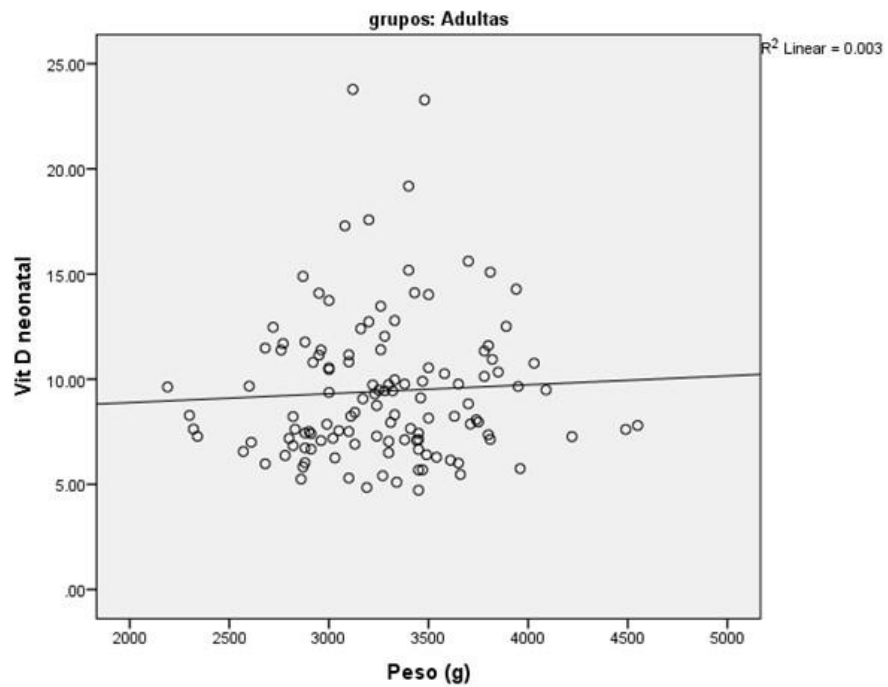


Gráfica 3. Correlación lineal estadísticamente significativa entre los niveles de 25(OH)D de madres adultas con los niveles de 25(OH)D de sus neonatos

Dentro de los objetivos secundarios se analizó si existía una correlación lineal entre los niveles de 25OHD neonatal y el peso al momento del nacimiento, dividido por grupos entre madres adolescentes y adultas. Al cruzar estas variables se evidenció que no hay correlación entre los niveles de 25OHD neonatal y el peso neonatal al momento del nacimiento ($r^2 = 0.137$, $p=0.59$) (Gráfica 4 y 5).



Gráfica 4. Correlación lineal entre niveles de 25(OH)D neonatal y peso al nacimiento en el grupo de madres adolescentes



Gráfica 5. Correlación lineal entre niveles de 25(OH)D neonatal y el peso al nacimiento en el grupo de madres adultas

El promedio de tiempo diario de exposición solar de las madres durante el embarazo, fue de 85 ± 91.06 minutos (rango 5 - 600). El fototipo cutáneo materno predominante fue el III (40.31%), seguido de los fototipos IV, V y II. No se presentaron fototipos I y VI. Al comparar las medias de 25OHD de acuerdo al fototipo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.62$) (**Tabla 8**)

Tabla 8. Comparación de 25(OH)D sérica materna y fototipos maternos

Fototipo	Total n=191 (%)
II	n = 35
25OHD materna (ng/ml)	19,53
Normal (30 - 100 ng/ml)	5 (14)
Insuficiencia (20 - 29 ng/ml)	7 (20)
Deficiencia (10 - 19 ng/ml)	18 (52)
Deficiencia severa (menor 10 ng/ml)	5 (14)
III	n = 77
25OHD materna (ng/ml)	21,17
Normal (30 - 100 ng/ml)	11 (14)
Insuficiencia (20 - 29 ng/ml)	20 (26)
Deficiencia (10 - 19 ng/ml)	38 (49)
Deficiencia severa (menor 10 ng/ml)	8 (11)
IV - V	n = 76
25OHD materna (ng/ml)	19,31
Normal (30 - 100 ng/ml)	10 (13)
Insuficiencia (20 - 29 ng/ml)	19 (25)
Deficiencia (10 - 19 ng/ml)	39 (51)
Deficiencia severa (menor 10 ng/ml)	8 (11)

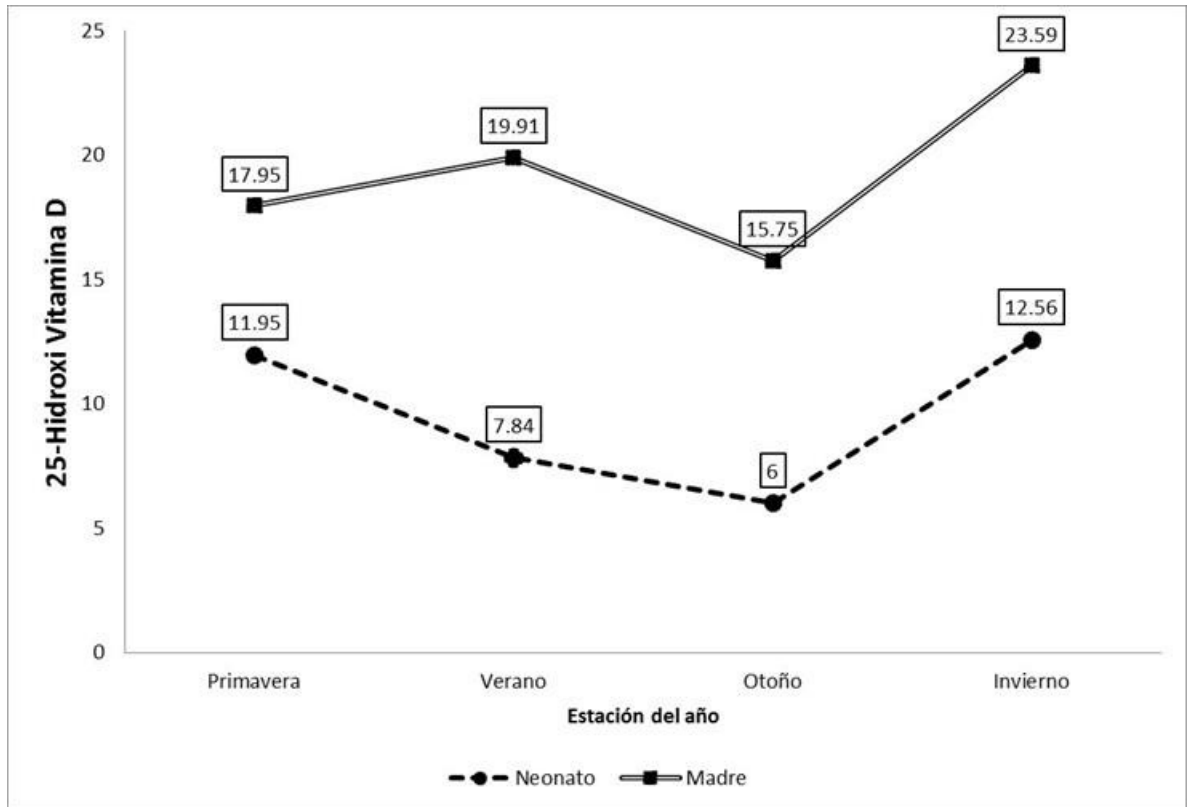
El consumo diario de vitamina D a través de la dieta, fue en promedio de 172 ± 76.31 UI (rango 14 – 341). Únicamente 52 (27.22%) madres recibieron suplemento de vitamina D, con una media de 291 ± 76.44 UI/día (rango 171–500). La media de consumo de vitamina D por dieta y suplemento de las 52 madres que se suplementaron fue de 462 ± 105.49 UI/día (rango 239–676) (**Tabla 9**), sin embargo, no se encontraron diferencias entre los niveles de 25 OHD de las madres que consumieron suplementos comparadas con las que no lo habían consumido.

Tabla 9. Consumo de vitamina D por dieta y suplemento

	Total n=191	Media ± DE	Rango
Consumo vía oral			
Dieta (UI/día)	191	172 ± 76.31	14 - 341
Suplemento (UI/día)	52	291 ± 76.44	171 - 500
Dieta + Suplemento (UI/día)	52	462 ± 105.49	239 - 676

DE: Desviación Estándar

En la **Gráfica 6** se muestran las medias de los valores séricos de 25OHD de la madre y del recién nacido, por estación del año al momento del nacimiento. Es importante que las medias de los niveles de 25 OHD neonatales todas están en valores de deficiencia, sin embargo, los niveles más bajos se encontraron en otoño, tanto en las madres como en sus neonatos, con unas medias de 15.75 ng/ml y 6 ng/ml respectivamente.



Gráfica 6. Medias de 25(OH)D maternas y neonatales, clasificado por estación del año al momento del nacimiento

En la correlación multivariada no se encontró asociación de los niveles de 25OHD materna con el consumo de vitamina D en dieta ($r^2=-0.10$; $p=0.79$), ni con el fototipo cutáneo materno ($r^2=-0.019$; $p=0.79$), el tiempo de exposición solar ($r^2=-0.44$; $p=0.54$), el IMC al final del embarazo ($r^2=-0.124$; $p=0.08$) o estación del año ($r^2=0.033$; $p=0.65$).

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN

La vitamina D es la principal hormona en la regulación del metabolismo fosfocálcico. Su deficiencia es un problema de salud en el ámbito mundial(16,60,76,78,79) y hay enfermedades en la edad pediátrica que cursan con alteraciones en el metabolismo de la vitamina D como raquitismo, insuficiencia renal crónica, enfermedades alérgicas, cáncer, patologías que se asocian con malabsorción de grasas (fibrosis quística, enfermedad celíaca); obesidad y sobrepeso. (35,78,80) Actualmente, en todos los continentes, incluyendo países Iberoamericanos como España y Argentina, se han descrito poblaciones con alta deficiencia de esta vitamina.(81,82)

Específicamente en los recién nacidos, la reserva de vitamina D depende de la transferencia materna a través de la vía placentaria. A partir del nacimiento, este suministro corre por cuenta de su propia producción y del aporte exógeno.(16) En el embarazo se asocia con preeclampsia severa y en el neonato con hipocalcemia, raquitismo (principalmente en prematuros)(80) y peso bajo para la edad gestacional.(16) Los niveles óptimos de vitamina D en el embarazo y en la etapa neonatal aún se mantienen en controversia, existe la clasificación del Instituto de Medicina y la Clasificación de la Sociedad de Endocrinología Clínica,(35) siendo esta última la empleada en el presente trabajo, la cual establece como valores de normalidad entre 32-100 ng/ml, Insuficiencia con un rango 20-31 ng/ml, Deficiencia entre 12-19 ng/ml, y Deficiencia severa <11 ng/ml. Esta clasificación es la más utilizada actualmente y ha mostrado que en niveles de insuficiencia existe asociación con alteraciones extra-esqueléticas.

En este reporte se evidenció que el 61% de las madres y 98% de los neonatos, presentaron valores de deficiencia de 25OHD. Dichos resultados coinciden con investigaciones internacionales, donde se confirma que la deficiencia de vitamina D tiene una alta prevalencia entre las mujeres embarazadas y sus neonatos.(21,49,82–84) Por otro lado, se observó una correlación débilmente positiva entre los niveles de 25(OH)D materna y neonatal ($r^2=0.173$; $p=0.017$). Esta correlación fue similar a la reportada por Abbasian M y cols.(79), entre los niveles de 25(OH)D de suero materno y sangre de cordón en una población iraní ($r^2= 0.12$; $p = 0.053$).

En nuestro país existen reportes con relación a los valores sanguíneos de vitamina D en diferentes grupos etarios. En la encuesta Nacional de Salud(85) se reportó que el 9.8% de los adultos presentaron deficiencia de 25OHD, 20% insuficiencia y aproximadamente 70% suficiencia, mientras que Elizondo y cols.(86) analizó pacientes pediátricos entre 6 – 12 años, obesos y de la misma región geográfica que nuestro estudio, y encontró que presentaban deficiencia en una proporción similar a la encontrada en las madres en el presente trabajo. No se encontraron reportes en donde se hayan analizado los valores de vitamina D en el binomio madre-hijo, además de ser este el primer estudio en neonatos mexicanos.

En la presente investigación, no se encontraron diferencias entre los valores sanguíneos de las madres adolescentes comparado con el de madres adultas. Lo anterior difiere de lo reportado en la literatura en otros grupos poblacionales en donde las madres adolescentes tienen una mayor pérdida de masa ósea desde el comienzo del embarazo hasta la sexta semana posparto, indicando que la prevalencia de deficiencia de vitamina D en ellas es mayor.(70,79,87,88)

En nuestro estudio se documentó que la tercera parte de las madres presentaron sobrepeso u obesidad al inicio del embarazo, lo cual se incrementó significativamente al final, del mismo. Aunque no se encontró correlación entre el IMC materno al final del embarazo con los niveles de 25(OH)D, se ha reportado que la deficiencia de vitamina D puede relacionarse con obesidad, para lo cual se han propuesto tres mecanismos: 1) que la grasa corporal excesiva secuestra la vitamina D circulante, 2) que la deficiencia de vitamina D aumenta el acumulo de grasa en el organismo(15,89,90) y 3) la asociación de sobrepeso/obesidad y resistencia a la insulina.(91) Elizondo y cols.(86) evidenciaron que existe mayor prevalencia de deficiencia de 25(OH)D en el grupo de obesos, comparado con un grupo control de no obesos, sin embargo, en este estudio no se encontró una correlación significativa entre los niveles de 25(OH)D con el IMC de las madres al final del embarazo. Una debilidad de este estudio es que no fueron analizados los niveles de 25(OH)D al inicio del embarazo, motivo por lo cual no se logró realizar su correlación con el IMC al inicio del mismo.

Es importante considerar el fototipo de piel, ya que la concentración de melanina regula la cantidad de UVB que penetra hasta alcanzar las capas epidérmicas, con la máxima concentración de 7-dehidrocolesterol.(26,92) La valoración del fototipo cutáneo, definido como la capacidad de adaptación al sol que tiene cada persona, queda clasificado en 6 categorías según Fitzpatrick. Estas van desde el fototipo 1, correspondiente a individuos con piel blanca y pelo rojo, hasta el fototipo 6, para personas con piel oscura y pelo negro.(44,93) El fototipo cutáneo materno predominante fue el 3. Al comparar las medias por fototipos, no se observó una diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados son diferentes a lo reportado en la literatura internacional, donde se asevera que los niveles de vitamina D están asociados inversamente con el fototipo cutáneo de la madre, de tal forma que cuanto mayor es éste, mayor riesgo de hipovitaminosis puede existir.(44,93–95)

Otro de los aspectos a destacar, es que en la latitud de la ciudad de Monterrey, México (25°40'11"N), con abundante radiación solar, no se detectó una diferencia estadísticamente significativa en la comparación de medias de 25(OH)D por tiempo de exposición solar, sin embargo, se documentó un rango muy amplio en los minutos de exposición solar entre las participantes. Estos hallazgos coinciden con los de otras poblaciones que presentan una exposición solar alta, en latitudes similares a la nuestra. Tal es el caso de la región del Mediterráneo, India y Túnez.(68,96,97)

Al analizar los niveles de 25(OH)D y la estación del año al momento del evento obstétrico, no se encontró alguna correlación; incluso, los niveles más bajos fueron en otoño, diferente a lo reportado en la literatura, donde los valores más bajos de vitamina D aparecen en las estaciones de invierno y el comienzo de la primavera.(68,94) Una hipótesis sería que la región geográfica donde se desarrolló el estudio, aunque predomina un clima seco y semiseco, presenta una precipitación media de 650 mm anuales y las lluvias se presentan principalmente en los meses de agosto y septiembre(98); por lo tanto disminuye la exposición solar en estos meses, la síntesis de vitamina D se desarrolla en 3 semanas aproximadamente, esto puede explicar que se detectaron los niveles más bajos de 25(OH)D a principios de esta estación del año.

El principal aporte exógeno de la vitamina D es dado por ergocalciferol (D₂) a través de la dieta y colecalciferol (D₃)(99), se tomó en cuenta el consumo diario de vitamina D reportado por la dieta de las participantes del estudio. Este resultó bajo, similar a lo reportado por Ortigosa(100) en una muestra que incluye mujeres sudamericanas radicadas en Barcelona, España. Dicho resultado, puede ser secundario al hecho de ser originarias de Sudamérica y continúen con hábitos y costumbres alimenticios similares a su lugar de origen.

Finalmente, se evidenció que solo el 27% de las madres consumieron suplementos de vitamina D durante la gestación. Esto mediante dosis en un rango de 171–500 UI/día; cantidades mucho más bajas que las recomendadas internacionalmente de 600–4000 UI/día.(101) Ello se debe a que en México no hay una política para la suplementación de vitamina D en el embarazo; motivo por el cual aún no se regula la dosis de esta, y no se ha normado la dosis que deben tener los multivitamínicos que se prescriben durante el embarazo. En México se considera la deficiencia de vitamina D como una patología rara,(80) sobretodo por la falta de evidencia científica, ya que existen muy pocos estudios de prevalencia y actualmente ninguno incluye a púérperas y sus neonatos. Los resultados obtenidos en la presente investigación, sustentan que existe una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D al nacimiento, aunque no se lograron evidenciar complicaciones inmediatas en el neonato. Sin embargo, esto no exime la posibilidad de tener a largo plazo complicaciones relacionadas con la hipovitaminosis D. Está demostrado que la leche materna tiene cantidades muy bajas de vitamina D (25 a 78UI/l), y un lactante alimentado al seno materno exclusivo, tiene una mayor predisposición a presentar deficiencia de vitamina D.(18) Por lo tanto, se sugiere que deba considerarse como un problema de salud pública, y realizar acciones de suplementación tanto en el embarazo como en la etapa neonatal, aumentado las dosis recomendadas por la Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010, donde se sugiere una ingesta diaria de 224 UI, basada en la recomendaciones de Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). (80)

Se recomienda realizar estudios prospectivos en México con diferentes dosis de suplementación en los neonatos y lactantes entre 400 a 1000 UI diarias, incluyendo como variables, los diferentes tipos de alimentación, para establecer la dosis óptima en este grupo de población.

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN

Existe una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en las madres y sus neonatos, independientemente de factores como la edad materna, el peso, el tiempo de exposición solar, la latitud de la ciudad en la que se radica, la estación del año y el fototipo de piel.

Para futuras investigaciones, sería conveniente hacer un estudio poblacional más extenso, analizar los polimorfismos del gen receptor de la vitamina D más frecuentes, y utilizar diferentes esquemas de suplementación de vitamina D.

Capítulo IX

9. ANEXOS

9.1 ANEXO 1. Carta de Comité de Ética



UANL Comité de Ética y Comité de Investigación



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DRA. ERIKA DEL CARMEN OCHOA CORREA

Investigador Principal
Departamento de Pediatría
Presente.

Estimada Dra. Ochoa:

Se le informa que nuestro **Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León**, ha revisado y aprobado el proyecto de Investigación titulado: **“Prevalencia de deficiencia de 25-hidroxi-vitamina D en neonatos de término sanos”**, participando además el Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos, Dr. med. Isaías Rodríguez Balderrama, Dr. Jesús Zacarías Villarreal, Dr. Pedro Alberto García Hernández, Dr. med. Consuelo Treviño Garza, Dr. med. Laura Elia Martínez Garza, Dr. med. Adriana Nieto Sanjuanero y el Dr. Donato Saldivar Rodríguez como Co-Investigadores.

- Consentimiento Informado, versión 1.0 de fecha 7 de Mayo de 2013.

Su proyecto quedó registrado en esta Subdirección con la clave **PE13-013**, este número es necesario para la autorización de los servicios de apoyo a la investigación.

Sin más por el momento, me despido de Usted.

Atentamente,

“Alere Flammas Veritatis”
Monterrey, Nuevo León 16 de Mayo de 2013



DR. JOSE GERARDO GARZA
Secretario de Investigación Clínica
Presidente del Comité de Ética

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
Edificio de la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina
de la U.A.N.L. planta baja.
Av. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño
Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L. México





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Of. No. FMSEPG-1917/0515

DRA. ERIKA DEL CARMEN OCHOA CORREA

Alumna del Programa de Doctorado en Medicina

Por medio de la presente le informo que la Subdirección de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León a decidido que la Comisión de Tesis está formada por los siguientes maestros:

- | | |
|---|-------------|
| Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos | Director |
| Dr. med. Isaías Rodríguez Balderrama | Co-director |
| Dr. med. Donato Saldívar Rodríguez | Miembro |
| Dra. med. Consuelo Treviño Garza | Miembro |
| Dra. med. Laura Elía Martínez de Villarreal | Miembro |

Atentamente.-
"Alere Flamam Veritatis"
Monterrey, N. L., a 13 de mayo de 2015



DR. med. GERARDO ENRIQUE MUÑOZ MALDONADO
Subdirector de Estudios de Posgrado
SUBDIRECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Verificado por:
Dr. med. José Félix Vilchez Cavazos
JVM



"Educación de clase mundial,
un compromiso social"

SUBDIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
Tel: (81) 8348 5781, (81) 8346 2310. Fax: (81) 8348 5981
E-mail: subdireccion.posgrado@posgradoenmedicina.org.mx
www.medicina.uanl.mx/posgrado



Sistema de Gestión de
Calidad Certificado

9.2 ANEXO 2. Consentimiento informado



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE 25-HIDROXI-VITAMINA D EN NEONATOS DE TÉRMINO SANOS

Usted ha sido invitado (a) a participar en este estudio de investigación. Este documento tiene toda la información sobre este estudio. Tómese el tiempo necesario para que lo lea y haga cualquier pregunta que pudiera tener a su médico o personal del estudio de investigación.

2.- LOS INVESTIGADORES

Dra. Erika del Carmen Ochoa Correa (Investigador Principal)
Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos (Tutor)
Dr. med. Isaías Rodríguez Balderrama
Dra. med. Consuelo Treviño Garza
Dra. med. Adriana Nieto Sanjuanero
Dra. med. Laura Elia Martínez de Villarreal
Dr. Jesús Zacarías Villarreal Pérez
Dr. Pedro Alberto García Hernández
Dr. med. Donato Saldívar Rodríguez
Departamento de Pediatría
Av. Madero y Gonzalitos SN Col. Mitras Centro, Monterrey, N.L.
Tel 83485421 / 83469959

Prevalencia de Vitamina D en neonatos de término sanos

Forma de Consentimiento de Investigación

7 de Mayo de 2013 versión 1
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
Av. Francisco J. Madero, Pte. y Av. Gonzalitos
Col. Mitras Centro C.P. 64460 Monterrey, N.L.
México Apartado 1-4459 Tel.: (81) 8348 5421
Tel. y Fax: 8346 9959

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



Departamento de Pediatría
Y ESPECIALIDADES, HOSPITAL UNIVERSITARIO, UANL
Formato_ICF_00



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

3.- ACERCA DE ESTE ESTUDIO.

El propósito de esta investigación es conocer los niveles en sangre de vitamina D de la madre y del recién nacido. La vitamina D es necesaria para la absorción del calcio, desarrollo de los huesos y crecimiento del recién nacido. La deficiencia de la vitamina D trae complicaciones en el recién nacido como niveles bajos de vitamina D, peso bajo para la edad gestacional, pobre ganancia de peso y en casos no tratados puede desarrollar una enfermedad en los huesos llamada raquitismo que puede provocar fracturas patológicas.

La frecuencia de la carencia la de vitamina D difiere de la localización geográfica, exposición a la luz solar, color de piel y las variantes genéticas. Actualmente no existe un estudio donde se documente la frecuencia de vitamina D neonatal en México, se requiere para conocer los factores de riesgo que pueda tener nuestra población evitar todas las complicaciones relacionadas con la deficiencia de esta vitamina.

4.- ¿PARA QUE SE LLEVA A CABO ESTE ESTUDIO?

El propósito de este estudio es determinar la frecuencia de los niveles bajos de vitamina D en recién nacidos de término sanos. Identificar las complicaciones asociadas a bajos niveles de vitamina D y determinar si requieren un suplemento de vitamina D vía oral.

Los datos de esta investigación serán utilizados para obtener el grado de Doctor en Medicina.

5.- ¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS PARA PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Se incluyen a los recién nacidos sanos de término (37 – 41 semanas de gestación) nacidos en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Se define recién nacido sano a un paciente de peso adecuado y que no presente alguna enfermedad que requiera hospitalización.

Prevalencia de Vitamina D en neonatos de término sanos

Forma de Consentimiento de Investigación

7 de Mayo de 2013 versión 1
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
Av. Francisco J. Madero Pte. y Av. Gonzalitos
Col. Mitras Centro, C.P. 64000 Monterrey, N.L.
México Apartado 1-4459 Tel.: (81) 8348 5421
Tel. y Fax: 8346 9959



Departamento de Pediatría
Y ESPECIALIDADES, HOSPITAL UNIVERSITARIO, UANL
Formato_ICF_00



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

No podrán participar en esta investigación las madres que hayan presentado alguna enfermedad o complicación durante el embarazo (preeclampsia, eclampsia, diabetes mellitus pregestacional o gestacional), obesidad mórbida al inicio del embarazo y embarazos múltiples.

6.- ¿QUÉ SE ME PEDIRÁ QUE HAGA?

Si usted se ofrece como voluntario para participar en este estudio, se le pedirá que conteste un cuestionario de preguntas relacionadas con su embarazo y sus hábitos alimenticios y posteriormente se le extraerá una muestra de sangre de 5 ml para realizar la determinación de vitamina D; en el caso de su bebé se aprovechará la punción de talón que se le realiza de rutina para realizar el tamiz metabólico ampliado a las 24 horas de nacido y sólo se recolectará 1 ml de sangre para realizar la medición de la vitamina D.

Su participación tendrá una duración aproximada de 15 minutos, no se requiere tomas de sangre posteriores.

La medición de vitamina D se hará por medio de las muestras de sangre, procesadas en un aparato que se ubica en el Servicio de Endocrinología, además por medio del cuestionario nos daremos cuenta de los factores de riesgo que tiene usted para presentar deficiencia de esta vitamina.

7.- ¿QUÉ ME PODRÍA PASAR POR PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Los riesgos de complicaciones por realizar la punción son muy bajos y están relacionados con hematomas e infección, sin embargo, se tratará de disminuir a un mínimo posible porque las muestras serán tomadas por personal capacitado y se hará técnica de asepsia (limpieza) en todos los procedimientos.

Prevalencia de Vitamina D en neonatos de término sanos

Forma de Consentimiento de Investigación

7 de Mayo de 2013 versión 1
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
Av. Francisco J. Madero, Pte. y Av. Gonzalitos
Industriales del Parque
Col. Mitras Centro C.P. 64460 Monterrey, N.L.
México Apartado 1-4459 Tel.: (81) 8348 5421
Tel. y Fax: 8346 9959

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN




COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



Departamento de Pediatría
Y ESPECIALIDADES HOSPITAL UNIVERSITARIO, UANL
Formato_ICF_00



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

8.- ¿QUIÉN PAGARÍA LAS CUENTAS DEL HOSPITAL O DEL MÉDICO EN CASO DE QUE ME PASE ALGO?

Es poco probable que la participación en este proyecto dará como resultado un daño a los participantes. Si existe una lesión secundaria al el estudio, el sujeto deberá notificar al Investigador Principal para que reciba la atención médica necesaria en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" los gastos serán cubiertos por el investigador principal.

9.- ¿QUÉ BENEFICIOS TENGO POR PARTICIPAR EN ÉSTE ESTUDIO?

Actualmente no existe un estudio donde se documente la frecuencia de vitamina D neonatal en México, se requiere para conocer los factores de riesgo que pueda tener nuestra población evitar todas las complicaciones relacionadas con la deficiencia de esta vitamina. Al finalizar la investigación, el beneficio que obtendrá al participar en este estudio es conocer si usted o su hijo tienen niveles bajos de vitamina D para evitar y/o tratar las complicaciones relacionadas con la deficiencia de esta vitamina.

10.-¿QUÉ OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO TENGO EN CASO DE NO ACEPTAR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

En caso de no participar en el proyecto tanto usted como su hijo continuarán con el tratamiento previamente indicado por sus médicos tratantes.

11.- ¿CÓMO PROTEGERÁ MI PRIVACIDAD?

Se capturará la información que nos proporcione de manera confidencial en una base de datos, que serán utilizados por el investigador principal y los asesores del proyecto de investigación.

Prevalencia de Vitamina D en neonatos de término sanos

Forma de Consentimiento de Investigación

7 de Mayo de 2013 versión 1
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
Av. Francisco I. Madero, Pte. y Av. Gonzalitos
Col. Mitras Centro C.P. 66000 Monterrey, N.L.
México Apartado 1-4459 Tel.: (81) 8348 5421
Tel. y Fax: 8346 9959



Formato_ICF_00



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

12.- ¿TENDRE ALGO QUE PAGAR DURANTE LA INVESTIGACIÓN?

No, el Departamento de Pediatría y el Servicio de Endocrinología serán los responsables del costo del proyecto de investigación.

13.- ¿RECIBIRÉ ALGUN PAGO O INCENTIVO POR MI PARTICIPACIÓN?

No, únicamente la satisfacción de contribuir al desarrollo de la ciencia y apoyar para que se generen nuevas estrategias para prevenir complicaciones en las madres y sus recién nacidos.

14.- ¿QUÉ VA A PASAR SI ME ARREPIENTO DE PARTICIPAR?

Su participación en este estudio es voluntaria. Como participante, usted puede negarse a participar en cualquier momento.

15.- SI TENGO PREGUNTAS, ¿A QUIEN PUEDO LLAMAR O COMUNICARME?

Si usted tiene alguna pregunta acerca de la investigación, por favor hable con
Dra. Erika del Carmen Ochoa Correa
Pediatra Neonatóloga
Departamento de Pediatría
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Av. Madero y Gonzalitos SN Col. Mitras Centro, Monterrey, N.L.
Tel 83485421 / 83469959

1.- Preguntas del estudio, llamar a: Dra. Erika del Carmen Ochoa Correa al 83485421

2.-En caso de daños llamar a: Dra. Erika del Carmen Ochoa Correa al 83485421

3.-En caso de dudas de mis derechos como paciente comuníquese con:

Dr. José Gerardo Garza Leal

Presidente del Comité de Ética

Teléfono de Contacto: 8329-4050 ext 2870-74

Prevalencia de Vitamina D en neonatos de término sanos

Forma de Consentimiento de Investigación

7 de Mayo de 2013 versión 1
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. y Av. Gonzalitos
Col. Mitras Centro CP 64460 Monterrey, N.L.
México Apartado 1-4459 Tel.: (81) 8348 5421
Tel. y Fax: 8346 9959



Departamento de Pediatría
Y ESPECIALIDADES, HOSPITAL UNIVERSITARIO, UANL
Formato_ICF_00



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Recuerde que este proyecto ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética y el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina y del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad de Autónoma de Nuevo León.

Se le ha dado la oportunidad de hacer preguntas y éstas han sido contestadas a su satisfacción. Si firma abajo indica que está de acuerdo para participar como voluntario en este estudio de investigación.

Prevalencia de Vitamina D en neonatos de término sanos

Forma de Consentimiento de Investigación

7 de Mayo de 2012, versión 1
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. y Av. Gonzalitos
Col. Mitras Sur, C.P. 64000 Monterrey, N.L.
México Apartado 1-4459 Tel.: (81) 8348 5421
Tel. y Fax: 8346 9959



Departamento de Pediatría
Y ESPECIALIDADES, HOSPITAL UNIVERSITARIO, UANL
Formato_ICF_00



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

16.- ACUERDO

Su consentimiento para participar en la investigación será voluntario e informado. Si usted está de acuerdo en participar y si sus preguntas han sido contestadas a su entera satisfacción, usted deberá firmar esta forma. Una vez firmada la forma, usted está de acuerdo en participar en este estudio. En caso de que usted se rehúse a participar, usted podrá retirarse sin pérdida de alguno de sus beneficios médicos.

Una vez que usted haya consentido, usted aún tendrá el derecho de retirarse en cualquier momento sin que esto afecte su atención médica. Para retirarse, lo único que usted deberá hacer es informar a su médico de su decisión.

Se le ha proporcionado una copia de esta forma para quedársela y para que haga referencia a ella cuando sea necesario.

Fecha Firma de la Sujeto Nombre en letra de molde

Fecha Firma del Primer Testigo Nombre en letra de molde

Relación del Primer Testigo con la Sujeto del Estudio Dirección

Fecha Firma del Segundo Testigo Nombre en letra de molde

Relación del Primer Testigo con la Sujeto del Estudio Dirección

II. ASEGURAMIENTO DEL INVESTIGADOR O DEL MIEMBRO DEL EQUIPO

Prevalencia de Vitamina D en neonatos de término sanos

Forma de Consentimiento de Investigación

7 de Mayo de 2019 Versión 1
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. y Av. Gonzalitos
Col. Mitras 64000 Monterrey, N.L.
México Apartado 1-4459 Tel.: (81) 8348 5421
Tel. y Fax: 8346 9959

Stamp area containing logos for SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN, COMITÉ DE ÉTICA, and COMITÉ DE INVESTIGACIÓN, along with a signature and a tree logo.

Departamento de Pediatría
Y ESPECIALIDADES, HOSPITAL UNIVERSITARIO, UANL
Formato_ICF_00



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

He discutido lo anterior con esta persona. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Fecha

Firma de la Persona que Obtuvo el
Consentimiento/Investigador Principal

Nombre en letra de molde

Prevalencia de Vitamina D en neonatos de término sanos

Forma de Consentimiento de Investigación

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. y Av. Gonzalitos
Col. Mitras de Poniente, Monterrey, N.L.
México Apartado 1-4459 Tel.: (81) 8348 5421
Tel. y Fax: 8346 9959

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN





COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Departamento de Pediatría
ESPECIALIDADES, HOSPITAL UNIVERSITARIO, UANL

Formato_ICF_00

9.3 ANEXO 3. Hoja de captura

PROTOCOLO PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE 25OHD EN NEONATOS DE TÉRMINO SANOS

HOJA DE CAPTURA MATERNA

FECHA		EDAD		FOLIO	
NOMBRE				REGISTRO	
DIRECCIÓN 1					
DIRECCIÓN 2					
TELÉFONO				CELULAR	
EDAD	EDO. CIVIL		ESCOLARIDAD		
OCUPACIÓN					

APNP					
TABAQUISMO		ALCOHOLISMO		DROGAS	

TALLA		PESO PRENATAL		IMC PRENATAL	
		PESO AL FINAL EMB		IMC FIN EMB	

APP				
MÉDICOS				
QUIRÚRGICOS			TX	

ANTECEDENTES PERINATALES

GESTA		CESAREAS		PARTOS	
OBITOS		HIJOS VIVOS		ABORTOS	
FUM		SEG X FUM			
CPN		TOTAL CONSULTAS			
MULTIVITAMINICOS		NOMBRE COMERCIAL			
INICIO		DOSIS			
ACIDO FÓLICO		INICIO		DOSIS	

COLOR DE PIEL (CLASIF. FITZPATRICK)		
USO DE BLOQUEADOR SOLAR		NOMBRE COMERCIAL
FRECUENCIA DE USO		
TIEMPO DE EXPOSICIÓN SOLAR AL DÍA (MIN)		

NIVELES SERICOS 25 OH VITAMINA D	
----------------------------------	--

CONSUMO DE ALIMENTOS RICOS EN VITAMINA D

ALIMENTO	DIARIO	2-3/SEM	1 VEZ/SEM	RARO	NUNCA
SALMÓN FRESCO (100 gr)					
SALMÓN ENLATADO (100 gr)					
SARDINAS ENLATADAS (100 gr)					
ATÚN ENLATADO (100 gr)					
ACEITE HÍGADO DE BACALAO(5 ml)					
YEMA DE HUEVO					
CHAMPIÑONES FRESCOS (100 mg)					
CHAMPIÑONES SECOS AL SOL					
LECHE FORTIFICADA (240 ml)					
JUGO DE NARANJA FORTI (240 ml)					
YOGURTH FORTIFICADO (240 ml)					
CEREALES FORTIFICADOS(1 porción)					

PROTOCOLO PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE 25OHD EN NEONATOS DE TÉRMINO SANOS

HOJA DE CAPTURA NEONATAL

FECHA			FOLIO	
NOMBRE				REGISTRO
FECHA DE NACIMIENTO		GENERO		
SEG X FUM		SEG X CAPURRO		VIA DE NACIMIENTO
APGAR				
TAMIZ METABOLICO				TAMIZ AUDITIVO
PESO		PERCENTIL		TALLA
PC		PERCENTIL		Z SCORE
TROFISMO				
CANTIDAD DE MUESTRA				
NIVEL DE 25OH VITAMINA D				

9.4 ANEXO 4. Cuestionario de frecuencia alimentaria de calcio y vita-

mina D

Calcium and Vitamin D Frequency questionnaire					
Vit. D (IU)	Ca+ (mg)	Food	Serving	sv/day	sv/wk
		cold cereal	1 cup		
92.4	300	Milk (whl, LF, skim, choc, soy)	8 oz		
46.4	150	Milk over cereal	4 oz		
11.6	35	Milk, cream in coffee	1 oz		
2	275	Buttermilk, whole	8 oz		
0.8	325	Yogurt (fruited or flavored)	8 oz		
0.8	435	Yogurt (plain)	8 oz		
6.4	95	Ice cream or ice milk	1/2c		
6.4	320	Frozen yogurt	8 oz		
7.2	65	Ice cream bar, fudgsicle	1 each		
2.4	135	American or mozzarella	1 oz		
3.2	25	Cream cheese	1 oz		
3.6	200	Hard cheese (cheddar, swiss, prov)	1 oz		
25	175	Macaroni and cheese, lasagna	1 cup		
30.4	400	Ravioli, quiche	1 cup		
3.6	280	Cheese pizza	1/8 large		
0.4	135	Cottage cheese	1 cup		
0	150	cheese food or spread	1 oz		
44.4	125	Pudding or custard made with milk	1/2 cup		
40	180	Cream soup, chowders, cream sauces	1 cup		
0	45	Broccoli	1/2 cup		
0	85	Greens: mustard, turnip, collard, beet, spin.	1/2 cup		
0	290	Calcium Fortified Juice (orange, others)	8 oz		
0	20	Bread (white/wheat/pita)	1 slice		
11.6	75	Muffins	1 medium		
20.4	145	biscuit, cornbread	2" cube		
12.8	15	Pancakes/waffles frozen	4"		
0.4	155	Pancakes/waffles-HM	4"		
4	50	Red, pinto, lima, black-eye	1 cup		
0	260	Tofu, regular	1 cup		
0	55	Spaghetti w/tomato sauce	1 cup		
26	25	Eggs	1 each		
0	85	fast food hamburger	1 each		






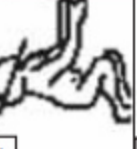


0	150	Fast Food Cheeseburger	1 each		
0	60	Oysters, shrimp, crab, crawfish, herring	3 oz		
663	195	Canned Salmon w/Bones	3.75oz can		
1730.8	350	Sardines	3.75oz can		
0	35	Cake	3×3×2		
0	85	Almonds	1/4 cup		
0	85	Milk Chocolate	1.6oz bar		
		Other food items(Ensure, Boost, Power bars, etc)			
		Subtotal Calcium (food only)/day			
		Subtotal Vit D (food only)/day			
400	200	Multivitamin	1 Tab		
200	500	Calcium supplement (list: viactiv chew etc)	1 Tab		
		Vitamin D supplement			
		Subtotal Calcium Supplement			
		Subtotal Vit D supplement			
		Total Calcium Food and Supplement			
		Total Vit D Food and Supplement			

9.5 ANEXO 5. Clasificación de fototipos de Fitzpatrick

CLASIFICACIÓN	REACCIÓN A UNA MODERADA EXPOSICIÓN SOLAR*	COLOR DE PIEL
MELANOCOMPROMETIDA		
I	Quemadura y no bronceado	Blanca pálida
II	Quemadura y bronceado mínimo	Blanca pálida
III	Quemadura y bronceado intenso	Blanca
MELANOCOMPETENTE		
IV	Bronceado, no quemadura	Morena ligera
V	Bronceado, no quemadura	Morena
VI	Bronceado, no quemadura	Negra
*30 minutos de exposición solar sin protección, por ejemplo: sin bloqueador solar, en un pico de la estación (primavera o verano)		

9.6 ANEXO 6. Evaluación Capurro

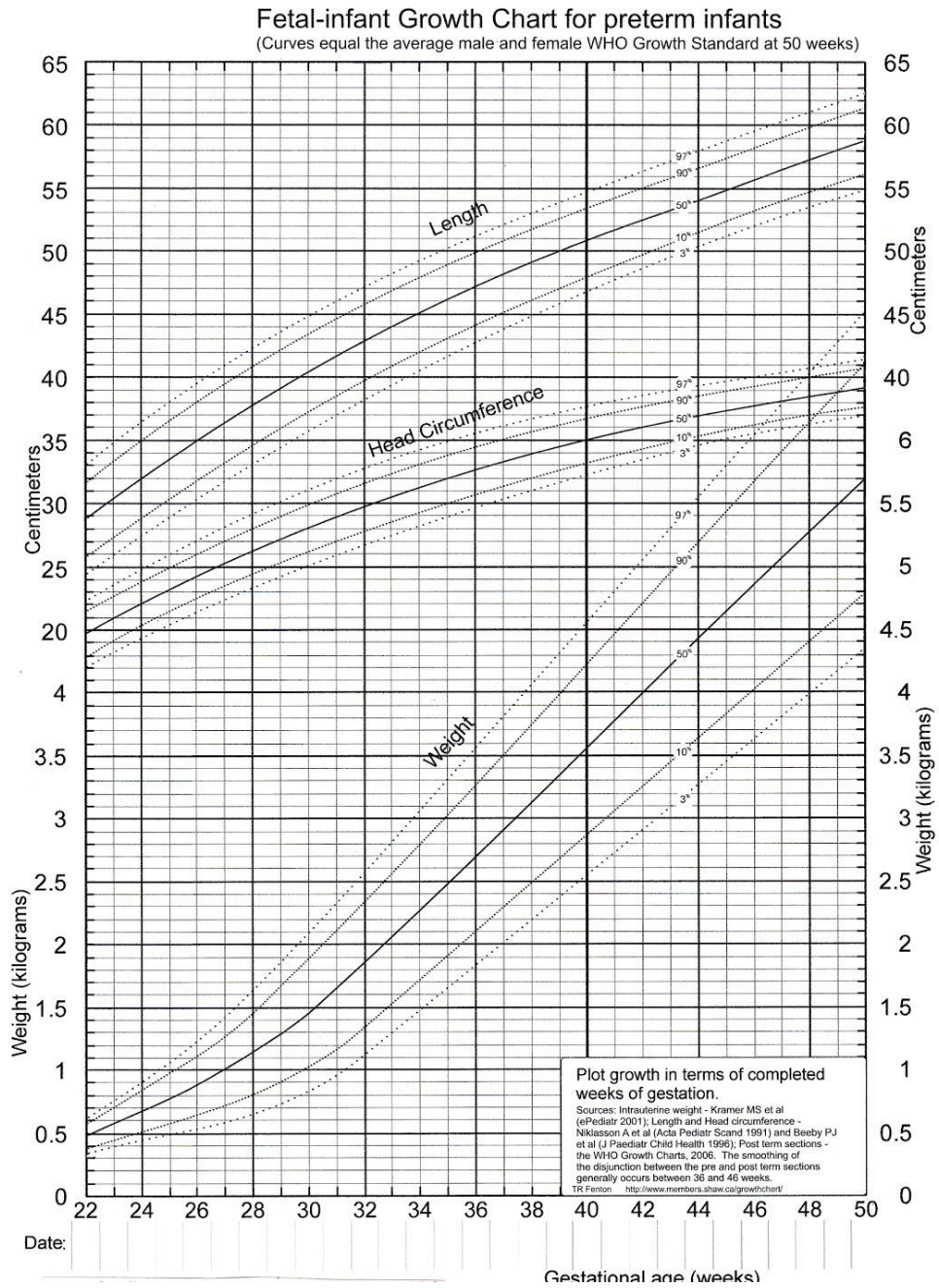
Edad gestacional

A	Forma del pezón	Pezón apenas visible. No se visualiza areola	Pezón bien definido. Areola 0.75 cm	Areola bien definida. No sobresaliente, 0.75 cm	Areola sobresaliente, 0.75 cm	
		0	5	10	15	
B	Textura de la piel	Muy fina. Gelatinosa	Fina y lisa	Lisa y moderadamente gruesa. Descamación superficial	Gruesa, rígida surcos superficiales. Descamación superficial	Gruesa y apergaminada
		0	5	10	18	22
Somático	Forma de la oreja	Plana y sin forma	Inicio engrosamiento del borde	Engrosamiento incompleto sobre mitad anterior	Engrosada e incurvada totalmente	
		0	5	10	24	
y Neurológico	Tamaño del tejido mamario	No palpable	Diámetro 0.5 cm	Diámetro 0.5-1.0 cm	Diámetro > 1.0 cm	
		0	5	10	15	
K = 204 días	Pliegues plantares	Ausentes	Pequeños surcos rojos en mitad anterior	Surcos rojos definidos en mitad ant. Surcos 1/3 anterior	Surcos sobre mitad anterior	Surcos profundos que sobrepasan 1/2 anterior
		0	5	10	15	20
K = 200 días	Signo: de la bufanda					
		0	6	12	18	
K = 200 días	Signo: cabeza en gota					
		0	4	8	12	

9.7 ANEXO 7. ESCALA DE APGAR

PUNTUACION DE APGAR			
Frecuencia cardíaca	2	1	0
Esfuerzo respiratorio	Normal (superior a 100 latidos por minuto)	Inferior a 100 latidos por minuto	Ausente (sin pulso)
Irritabilidad (respuesta reflejo)	Normal	Respiración lenta e irregular	Ausente (sin respiración)
Actividad (tono muscular)	Lo evita, estornuda o tose tras la estimulación	Brazos y piernas flexionadas y con poco movimiento	Sin movimiento tonicidad blanda
Apariencia (coloración de piel)	Color normal en todo el cuerpo (manos y pies rosados)	Color normal, pero las manos y los pies tiene un tono azulado	Coloración azul grisáceo o palidez en todo el cuerpo

9.8 ANEXO 8. Clasificación de Fenton



9.9 ANEXO 9. Carta de aceptación de publicación



Gaceta Médica
de México

Editor

Dr. Alejandro Treviño Becerra

Editores Asociados

Dr. Miguel Cruz López
Dr. Francisco Espinosa Larrañaga

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Amando Mansilla Olivares

Secretario General

Dr. Fabio Salamanca Gómez

Vicepresidenta

Dra. Teresita Corona Vázquez

Tesorera

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Secretario Adjunto

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Ciudad de México, a 31 de marzo del 2017

DRA. ERIKA DEL CARMEN OCHOA CORREA

Presente

Estimada Dra. Ochoa Correa:

Por medio de la presente nos permitimos comunicarle que su artículo "Deficiencia de vitamina D en madres y neonatos mexicanos" con el No. GMM/2980/16 ha sido aceptado para su publicación en un próximo número de nuestra revista Gaceta Médica de México

Agradeciéndole su interés en nuestra publicación, aprovechamos la oportunidad para enviarle un cordial saludo.

Dr. Alejandro Treviño Becerra
Editor

Editores Asociados

Dr. Miguel Cruz López
Dr. Francisco Espinosa Larrañaga

Capítulo X

Bibliografía

1. Marín S, L S, R D. Bases fisiológicas y estudio del metabolismo fosfocálcico. *Rev Horm Factores Crecim.* 2011;14:3–9.
2. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014 Jan;111(1):23–45.
3. Arabi A, El Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2010 Oct;6(10):550–61.
4. Lips P, van Schoor NM, Bravenboer N. Vitamin D-Related Disorders. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 613–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/9781118453926.ch75>
5. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Jun;56(6):692–701.
6. Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Res.* 2016 Oct 18;4:16041.
7. Bassil D, Rahme M, Hoteit M, Fuleihan GE-H. Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa: Prevalence, risk factors and impact on outcomes. *Dermatoendocrinol.* 2013 Apr 1;5(2):274–98.
8. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc.* 88(7):720–55.
9. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2015;96(1):365–408.
10. Bikle D, S. Adams J, Christakos S. Vitamin D: Production, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Requirements. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 235–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/9781118453926.ch29>
11. Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, Winkler J, Rodriguez Cook C, Warner G, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Feb;208(2):137.e1-13.
12. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr.* 2004 Jun;134(6):1299–302.
13. Nobel Lectures, Chemistry 1922-1941. In Amsterdam: Elsevier Publishing Company; 1966.
14. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JTJ, Anderson RR, et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science.* 1980 Oct 10;210(4466):203–5.
15. Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, Garcia-Algar O. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *An Pediatría.* 2012;77(4):279.e1-279.e10.

16. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 May 20;202(5):429.e1-429.e9.
17. Briggs GG, Freeman RK. Vitamin D. In: *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.* 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 1577–80.
18. Wagner CL, Greer FR. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics.* 2008 Oct 31;122(5):1142 LP-1152.
19. Boullata JI. Vitamin D supplementation: a pharmacologic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(6).
20. Mitchell DM, Juppner H. Regulation of calcium homeostasis and bone metabolism in the fetus and neonate. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010 Feb;17(1):25–30.
21. Dror DK, King JC, Fung EB, Van Loan MD, Gertz ER, Allen LH. Evidence of Associations Between Feto-Maternal Vitamin D Status, Cord Parathyroid Hormone and Bone-Specific Alkaline Phosphatase, and Newborn Whole Body Bone Mineral Content. *Nutrients.* 2012 Feb 6;4(2):68–77.
22. Gallagher JC. Vitamin D Insufficiency and Deficiency. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 624–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/9781118453926.ch76>
23. Cabo Masip T, Alentado Morell N, Dalmau Serra J. Nuevas recomendaciones diarias de ingesta de calcio y vitamina d: prevención del raquitismo nutricional. *Acta Pediátrica Esp.* 2008;66(5):233–6.
24. Mimouni FB. Vitamin D in the Newborn, Part I: Assessment of Status and Deficiency Risk Factors. *NeoReviews.* 2014 May 1;15(5):e187 LP-e192.
25. Flores ME, Macías N, Rivera M. Efectos de la vitamina D sobre la salud, la respuesta inmune y el neurodesarrollo en niños. *Revisión de Literatura.* México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
26. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008 Aug;122(2):398–417.
27. Alonso Álvarez A, Martínez Suárez V, Dalmau Serra J. Profilaxis con vitamina D. *Acta Pediátrica Esp.* 2011;69(3):121–7.
28. Taylor C, Lamparello B, Kruczek K, Anderson EJ, Hubbard J, Misra M. Validation of a Food Frequency Questionnaire for Calcium and Vitamin D Intake in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa. *J Am Diet Assoc.* 2009 Mar;109(3):479–485.e3.
29. Costanzo P, Salerni H. Hypovitaminosis D: afectaciones no clásicas. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2009 Mar;46(1):3–20.
30. Mimouni FB. Vitamin D in the Newborn, Part II: Bases for Current Dietary Recommendations in Term and Preterm Neonates. *NeoReviews.* 2014 May 1;15(5):e193 LP-e198.
31. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Jan;46(1):99–110.

32. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
33. Niramitmahapanya S, Harris SS, Dawson-Hughes B. Type of Dietary Fat Is Associated with the 25-Hydroxyvitamin D3 Increment in Response to Vitamin D Supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug 3;96(10):3170–4.
34. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol*. 2014 Mar 20;21(3):319–29.
35. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911–30.
36. Lehmann B, Genehr T, Knuschke P, Meurer M, Pietzsch J. UVB-Induced Conversion of 7-Dehydrocholesterol to 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 in an In Vitro Human Skin Equivalent Model. *J Invest Dermatol*. 2001 Nov;117(5):1179–85.
37. Hall BJ, Hall JC. Structure of Skin. In: *Sauer's Manual of Skin Diseases*. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
38. Kühn J, Hirche F, Geissler S, Stangl GI. Oral intake of 7-dehydrocholesterol increases vitamin D3 concentrations in the liver and kidney. *Proc 18th Vitam Workshop*. 2016 Nov;164:199–204.
39. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr*. 1998 Jun;67(6):1108–10.
40. Holick MF. The Cutaneous Photosynthesis of Previtamin D3: A Unique Photoendocrine System. *J Invest Dermatol*. 1981 Jul 1;77(1):51–8.
41. Diffey BL. Is casual exposure to summer sunlight effective at maintaining adequate vitamin D status? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010 Aug;26(4):172–6.
42. Balk SJ. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):e791-817.
43. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jun;62(6):929.e1-9.
44. Burgdorf WHC. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th edition. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan 10;51(2):325–6.
45. Eilers S, Bach DQ, Gaber R, Blatt H, Guevara Y, Nitsche K, et al. Accuracy of self-report in assessing Fitzpatrick skin phototypes I through VI. *JAMA Dermatol*. 2013 Nov;149(11):1289–94.
46. Cravioto Galindo M. Vitamina D placentaria: síntesis, regulación e implicaciones clínicas. *Rev Investig Clínica*. 2000;52(6):692–694.
47. Boullata JI. Vitamin D supplementation: a pharmacologic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2010;13(6). Available from: http://journals.lww.com/co-clinicalnutrition/Fulltext/2010/11000/Vitamin_D_supplementation__a_pharmacologic.13.aspx

48. Mitchell DM, Juppner H. Regulation of calcium homeostasis and bone metabolism in the fetus and neonate. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010 Feb;17(1):25–30.
49. Marshall I, Mehta R, Petrova A. Vitamin D in the maternal-fetal-neonatal interface: clinical implications and requirements for supplementation. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2013 May;26(7):633–8.
50. Tornhammar P, Ueda P, Hult M, Simila H, Eyles D, Norman M. Season of birth, neonatal vitamin D status, and cardiovascular disease risk at 35 y of age: a cohort study from Sweden. *Am J Clin Nutr.* 2014 Mar;99(3):472–8.
51. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004 Mar;79(3):362–71.
52. Clancy N, Onwuneme C, Carroll A, McCarthy R, McKenna MJ, Murphy N, et al. Vitamin D and neonatal immune function. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2013 May;26(7):639–46.
53. Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, Souberbielle J-C, Annesi-Maesano I. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jan;133(1):147–53.
54. Favus MJ, Goltzman D. Regulation of Calcium and Magnesium. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 171–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/9781118453926.ch22>
55. Kovacs CS, Kronenberg HM. Pregnancy and Lactation. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 156–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/9781118453926.ch20>
56. Yang T, Grover M, Joeng KS, Lee B. Human Fetal and Neonatal Bone Development. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 119–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/9781118453926.ch15>
57. Dawson-Hughes B. Calcium and Vitamin D. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 403–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/9781118453926.ch47>
58. Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med.* 2011 Jan 19;364(3):248–54.
59. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan 30;96(1):53–8.
60. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266–81.
61. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Sep 29;92(9):3517–22.
62. Kiely M, Black LJ. Dietary strategies to maintain adequacy of circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Scand J Clin Lab Investig Suppl.* 2012;243:14–23.

63. Alonso López C, Ureta Velasco N, Pallás Alonso CR, Pallás Alonso CR. Vitamina D profiláctica . Vol. 12, *Pediatría Atención Primaria* . scieloes ; 2010. p. 495–510.
64. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009 Feb;19(2):73–8.
65. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug;25(4):671–80.
66. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011 Jan;86(1):50–60.
67. Johnson DD, Wagner CL, Hulseley TC, McNeil RB, Ebeling M, Hollis BW. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. *Am J Perinatol*. 2011 Jan;28(1):7–12.
68. Jain V, Gupta N, Kalaivani M, Jain A, Sinha A, Agarwal R. Vitamin D deficiency in healthy breastfed term infants at 3 months & their mothers in India: seasonal variation & determinants. *Indian J Med Res*. 2011 Mar;133:267–73.
69. Sanchez PA, Idrisa A, Bobzom DN, Airede A, Hollis BW, Liston DE, et al. Calcium and vitamin D status of pregnant teenagers in Maiduguri, Nigeria. *J Natl Med Assoc*. 1997 Dec;89(12):805–11.
70. Chan GM, McElligott K, McNaught T, Gill G. Effects of dietary calcium intervention on adolescent mothers and newborns: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006 Sep;108(3 Pt 1):565–71.
71. Kovacs CS. Fetal Calcium Metabolism. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 180–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/9781118453926.ch23>
72. Stevens RL, Lyon C. Nutritional vitamin D deficiency: a case report. *Cases J*. 2009;2(1):7000.
73. Department of Health and Human Services. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. Final Rule. *Federal Register* [Internet]. 2014; Available from: <https://s3.amazonaws.com/public-inspection.federalregister.gov/2014-28241.pdf>
74. Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy*. 2013 Feb;68(2):220–8.
75. Thomas SDC, Fudge AN, Whiting M, Coates PS. The correlation between third-trimester maternal and newborn-serum 25-hydroxy-vitamin D in a selected South Australian group of newborn samples. *BMJ Open*. 2011 Jan;1(2):e000236.
76. Bischoff-Ferrari HA. Vitamin D: role in pregnancy and early childhood. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(1):17–21.
77. Taylor C, Lamparello B, Kruczek K, Anderson EJ, Hubbard J, Misra M. Validation of a Food Frequency Questionnaire for Calcium and Vitamin D Intake in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa. *J Am Diet Assoc*. 2009 Mar;109(3):479–485.e3.

78. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CAJ, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr*. 2015 May;174(5):565–76.
79. Abbasian M, Chaman R, Amiri M, Ajami ME, Jafari-Koshki T, Rohani H, et al. Vitamin D Deficiency in Pregnant Women and Their Neonates. *Glob J Health Sci*. 2016 Sep 1;8(9):54008.
80. López-González D, Méndez-Sánchez L, Guagnelli MÁ, Clark P. Deficiencia de vitamina D en la edad pediátrica. Una oportunidad de prevención. *Bol Méd Hosp Infant México*. 2015;72:225–34.
81. Muro JS, Fernández DY, Muñoz AM, Cancio MF, Parera LA, Lezcano AC. Niveles plasmáticos de vitamina D en población autóctona y en poblaciones inmigrantes de diferentes etnias menores de 6 años de edad. In: *Anales de Pediatría*. Elsevier; 2015. p. 316–324.
82. Sánchez A. Vitamina D en el embarazo: su importancia para la madre y el feto. *Actual En Osteol*. 2014;10(3):265–9.
83. Dawodu A, Wagner CL. Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Arch Dis Child*. 2007 Sep;92(9):737–40.
84. Sánchez, Ariel. Vitamina D: actualización. *Rev Médica Rosario*. 2010;76:70–87.
85. Flores M, Sánchez Romero LM, Macías N, Lozada A, Díaz E, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la EN-SANUT 2006. Primera. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2011.
86. Elizondo-Montemayor L, Ugalde-Casas PA, Serrano-Gonzalez M, Cuello-Garcia CA, Borbolla-Escoboza JR. Serum 25-hydroxyvitamin d concentration, life factors and obesity in Mexican children. *Obes Silver Spring Md*. 2010 Sep;18(9):1805–11.
87. Diogenes MEL, Bezerra FF, Rezende EP, Taveira MF, Pinhal I, Donangelo CM. Effect of calcium plus vitamin D supplementation during pregnancy in Brazilian adolescent mothers: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2013 Jul;98(1):82–91.
88. Young BE, McNanley TJ, Cooper EM, McIntyre AW, Witter F, Harris ZL, et al. Vitamin D insufficiency is prevalent and vitamin D is inversely associated with parathyroid hormone and calcitriol in pregnant adolescents. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2012 Jan;27(1):177–86.
89. Soares MJ, Chan She Ping-Delfos W, Ghanbari MH. Calcium and vitamin D for obesity: a review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2011 Sep;65(9):994–1004.
90. Awad AB, Alappat L, Valerio M. Vitamin d and metabolic syndrome risk factors: evidence and mechanisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012;52(2):103–12.
91. Loya-López GM, Godínez-Gutiérrez SA, Chiquete E, Valerdi-Contreras L, Taylor-Sánchez V. Niveles de vitamina D en pacientes con sobrepeso y obesidad y su asociación con resistencia a la insulina. *Rev Endocrinol Nutr*. 2011;19(4):140–145.
92. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1678S–1688S.

93. Togo A, Maciá DE, Segura SB, Díaz NS, Martínez CV. ¿Existe déficit de vitamina D en los niños de una ciudad soleada del Mediterráneo? In: *Anales de Pediatría*. Elsevier; 2016. p. 163–169.
94. Bonilla C, Ness AR, Wills AK, Lawlor DA, Lewis SJ, Smith GD. Skin pigmentation, sun exposure and vitamin D levels in children of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *BMC Public Health*. 2014;14(1):597.
95. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007;137(2):447–452.
96. Karras S, Paschou S, Kandaraki E, Anagnostis P, Annweiler C, Tarlatzis B, et al. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2016;
97. Ayadi ID, Nouaili EB, Talbi E, Ghdemssi A, Rached C, Bahlous A, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in mothers and their newborns in a Tunisian population. *Int J Gynecol Obstet*. 2016;133(2):192–195.
98. *Prontuario de información geográfica municipal de los Estados Unidos Mexicanos*. Monterrey, Nuevo León. [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2009. Available from: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/mexicocifras/datos-geograficos/19/19039.pdf>
99. Urrutia-Pereira M, Solé D. Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(1):104–113.
100. Ortigosa Gómez S, García-Algar O, Mur Sierra A, Ferrer Costa R, Carrascosa Lezcano A, Yeste Fernández D. Concentraciones plasmáticas de 25-OH vitamina D y parathormona en sangre de cordón umbilical. *Rev Esp Salud Pública*. 2015;89(1):75–83.
101. Aghajafari F, Field CJ, Kaplan BJ, Rabi DM, Maggiore JA, O’Beirne M, et al. The Current Recommended Vitamin D Intake Guideline for Diet and Supplements During Pregnancy Is Not Adequate to Achieve Vitamin D Sufficiency for Most Pregnant Women. *PloS One*. 2016;11(7):e0157262.

Capítulo XI

Resumen autobiográfico

Erika del Carmen Ochoa Correa

Candidata para el Grado de Doctor en Medicina

Tesis: PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE 25 HIDROXIVITAMINA D EN NEONATOS DE TÉRMINO SANOS

Campo de Estudio: Pediatría y Neonatología

Biografía:

Datos personales: Nacida en la ciudad de Monterrey, N.L. México el 22 de agosto de 1976 y actualmente reside en la ciudad de Guadalupe, N.L. México.

Hija de Juan Ochoa Téllez y María del Carmen Correa Segura.

Casada con Carlos de Jesús Rosas Hernández y madre de 2 hijos Sofía Fernanda Rosas Ochoa de 6 años y Diego Mateo Rosas Ochoa de 3 años.

Educación:

Instituto Nacional de Perinatología "Dr. Isidro Espinosa de los Reyes"
Diplomado de Genética Reproductiva y Perinatal Marzo 2007 – Enero 2008

Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL)
Hospital Universitario "José Eleuterio González"
Cédula de Especialidad: 5447358
Subespecialidad de Neonatología Marzo 2005 – Febrero 2007

Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL)
Hospital Universitario "José Eleuterio González"
Cédula de Especialidad: 4630424
Especialidad de Pediatría Marzo 2002 – Febrero 2005

Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL)
Facultad de Medicina
Cédula Profesional: 3760433
Médico Cirujano y Partero Agosto 1993 – Diciembre 2000

Experiencia Profesional:

Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

Monterrey, N.L. México

Asociada A de Tiempo Completo

Actividad Asistencial

Coordinadora de Tococirugía, Cunero y Alojamiento Conjunto
Colaboradora del Programa de Tamizaje Neonatal

Julio 2008 -Actual
Junio 2011 - Actual

Actividad en Docencia

Pregrado
Profesora del Curso de Pediatría de la carrera Médico Cirujano Partero de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León de 2008 a la fecha.

Julio 2008 - Actual

Posgrado
Profesora del Programa de Residencia de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León desde 2008 a la fecha.

Julio 2008 - Actual

Profesora del Programa de Residencia de Neonatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León desde 2008 a la fecha.

Actividad de Investigación

Directora y Codirectora de Tesis en las Especialidades de Pediatría y Neonatología desde 2010 a la fecha.

Certificaciones

Recertificación en Neonatología por el Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría A. C. Sección Neonatología. Certificado No. 1007 Año 2013.

Recertificación en Pediatría por el Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría A. C. Certificado No. 13336 Año 2017.

Socia activa de la Sociedad de Neonatología del Estado de Nuevo León A. C. desde año 2008. Actualmente Secretaria de la Comisión de Enseñanza Bienio 2017-2018.

Comités

Vocal del “Comité de Medicina Perinatal y Hospital Amigo del Niño y la Madre” desde 2009 a la fecha.

Vocal del “Comité Hospitalario para la Prevención, Estudio y Seguimiento de la Morbilidad y Mortalidad Materna y Perinatal” desde 2016 a la fecha.

Vocal del “Comité Estatal de Estrategias para Reducción de la Mortalidad en la Infancia” desde 2014 a la fecha.