

**PREVALENCIA DE HIPOVITAMINOSIS D EN POBLACIÓN GESTANTE Y
NEONATAL Y FACTORES MATERNOS POSIBLEMENTE ASOCIADOS EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACION SANTA FE DE BOGOTÁ ENTRE LOS
AÑOS 2015 Y 2016**

Prevalencia de Hipovitaminosis D: Gestantes y neonatos

ESTUDIANTE

Karen Gisselle Olivar Carreño
Médica

Maestría en Salud Pública Universidad de Los Andes
kg.olivar65@uniandes.edu.co

DIRECTOR DE TESIS

José Fernando Vera Chamorro MD
Gastroenterólogo Pediatra - Epidemiólogo
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá
jfvera1@gmail.com
jf.vera20@uniandes.edu.co

CO-INVESTIGADORES

Dr. Aldemar Mejía MD
Dra. Margarita Baldión MD
Dr. Oscar Bernal MD
Dr. Byron Cardozo MD
Alejandra Parra Estudiante UA
Marcela Perezza Bacterióloga HU-FSFB
Dra. Catalina Forero MD
Dr. Gabriel Piñeros MD

TRABAJO DE GRADO MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

2016

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN:.....	3
2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO.....	4
2.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	4
2.1.1 Pregunta de investigación:.....	4
2.1.2 Planteamiento del problema.....	4
2.3 Objetivos:.....	9
Objetivo General:.....	9
Objetivos Específicos:.....	10
2.5 Metodología.....	10
2.5.1 Diseño del estudio:.....	10
2.5.2 Población y lugar:.....	10
2.5.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	11
2.5.4 Tamaño de muestra.....	11
2.5.5 Recolección y registro de datos.....	11
2.5.6 Definición de variables.....	14
2.5.7 Análisis de la Información.....	16
3. Resultados.....	17
4. Discusión y recomendaciones de política.....	30
5. Conclusiones.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36
ANEXOS.....	40
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	41

1. RESUMEN:

Introducción: La hipovitaminosis D es considerada un asunto de salud pública global (1). En gestantes y neonatos la literatura reporta prevalencias de hipovitaminosis de hasta 83% y 96%, respectivamente (2). En Colombia y Latinoamérica existe poca literatura disponible respecto a esta condición. Este estudio busca evaluar la prevalencia de hipovitaminosis D en neonatos y gestantes y factores asociados a la misma.

Métodos: Estudio observacional de corte transversal. Se incluyeron pacientes que asistieron al HU-FSFB entre Octubre de 2015 y Mayo de 2016. Se tomaron muestras periféricas maternas y de cordón neonatales. Se evaluó 25 hidroxivitamina D y se indagaron factores maternos posiblemente asociados. Se empleó Stata versión 12.0 en el análisis estadístico. Se describió prevalencia de Hipovitaminosis y se evaluó posible asociación mediante análisis bivariado y posteriormente multivariado.

Resultados: Se evaluó prevalencia en 90 neonatos y 88 gestantes. Se realizó encuesta de factores asociados a 48 gestantes. Se clasificó el nivel de vitamina D como: suficiencia 25 OH vitamin D ≥ 30 ng/ml, insuficiencia < 30 ng/ml or ≥ 20 y deficiencia < 20 ng/ml. La prevalencia de hipovitaminosis D correspondió a 65.9% (n=58) en maternas y de 83.3% (n=75) en neonatos. Para gestantes y neonatos se encontró prevalencia de deficiencia 25% (n=22) y 32.2% (n=29), de insuficiencia 40.9%(n=36) y 51.1% (n=464),respectivamente. Como factor asociado a hipovitaminosis materna se identificó el tipo de trabajo ($p < 0.05$) y al deficit neonatal la procedencia ($p = 0.023$), la administración de suplementos de vitamin D en el embarazo, la presencia de deficit materno y el nivel educativo ($p < 0.05$).

Conclusiones: La población evaluada presenta alta prevalencia de hipovitaminosis D. Deben realizarse estudios que permitan evaluar dicha prevalencia en otras poblaciones en el territorio nacional para determinar la magnitud del problema y la necesidad de incluirlo en la agenda de salud.

2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

2.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

2.1.1 Pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de déficit de vitamina D y los factores posiblemente asociados en neonatos y gestantes del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá en un periodo de tiempo entre 2015 y 2016?

2.1.2 Planteamiento del problema

La vitamina D es una hormona cuyos receptores son expresados en múltiples sistemas, incluyendo sistema óseo, endocrino, inmune, renal, cardiovascular y respiratorio, interviniendo en procesos fisiológicos desde la edad fetal hasta la adultez en todas sus etapas (3-5).

Durante los últimos años múltiples estudios han reportado altos porcentajes de prevalencia de hipovitaminosis D, especialmente, en mujeres adultas, gestantes y población neonatal, reportándose valores desde 9% hasta 80% (1, 2, 6, 7) aun en países del trópico, con aparente exposición solar adecuada (8, 9). Esto se traduce en incremento de la morbilidad por condiciones agudas y crónicas en todas las etapas de la vida.

En los neonatos el déficit y/o la exposición al mismo durante el desarrollo fetal se encuentra asociado a un mayor riesgo de presentar bajo peso para edad gestacional, bajo peso al nacer, infecciones del tracto respiratorio, eczema, alergias alimentarias, sepsis y muerte neonatal (10-13). En neonatos prematuros o con bajo peso al nacer se ha asociado a raquitismo en un 32%, enfermedad ósea metabólica en cerca de un 30% de aquellos con peso al nacer menor a 1500g, en un 50% en aquellos con peso menor a 1000g y en un 73% cuando el peso es menor a 800 gramos (14). En la edad pediátrica se ha asociado con mayor riesgo de enfermedades respiratorias, alteración en la respuesta inmune, obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, infección, alergia, cáncer y enfermedad cardiovascular(15). En el adulto con antecedente de déficit durante la etapa neonatal se reportan desenlaces cardiovasculares y metabólicos (16).

En las gestantes, se ha encontrado asociación de Hipovitaminosis D principalmente con diabetes gestacional y preeclampsia (10, 17, 18). Este estatus materno de vitamina D se correlaciona con el

status neonatal, por lo que el riesgo de la población neonatal se atribuye en gran medida a los factores que afecten los niveles de las gestantes (7, 19).

A pesar de los múltiples efectos del déficit de esta vitamina y la alta prevalencia de esta condición reportada a nivel mundial, en Colombia, a la fecha no se encuentra información publicada que permita estimar si este configura un problema para nuestras gestantes y neonatos. Por lo anterior se hace vital ampliar el conocimiento sobre esta condición. En respuesta, se plantea un estudio que permita realizar una aproximación a las condiciones epidemiológicas nacionales de la hipovitaminosis D para la población neonatal y gestante, así como a los factores posiblemente asociados al déficit buscando aportar desde esta exploración un soporte estadístico que permita problematizar la situación y guiar futuras intervenciones.

2.2 Marco Teórico

GENERALIDADES SOBRE LA VITAMINA D

La vitamina D es considerada una pro hormona integrante del grupo de esteroides solubles en lípidos, cuyos receptores son expresados en múltiples sistemas, su principal fuente se encuentra en precursores en piel que responden a la acción de rayos UVB proveniente de la luz solar. Ésta puede encontrarse en el organismo como vitamina D₂ (ergocalciferol), proveniente de la dieta, y como vitamina D₃ (colecalciferol), producida en piel por acción de la radiación solar sobre el 7-dehidrocolesterol presente en las células epidérmicas. El 7 dehidrocolesterol presenta una primera transformación fotolítica a pre vitamina D₃, con inmediata transformación a vitamina D₃, dada una reacción regulada por calor. Esta última es transportada vía sanguínea con intervención de la proteína de unión a la vitamina D, hacia el hígado, donde sufre una primera hidroxilación, siendo transformada en 25-hidroxi vitamina D₃ (25(OH) D₃), su principal forma circulante. Finalmente por acción de la 1 α hidroxilasa producida en células renales, la 25- OH D₃ es rehidroxilada generándose 1 α 25 (OH) D₃ (calcitriol), su forma metabólicamente activa (5, 15, 20)

La medición de los niveles de vitamina D, se basa en la concentración de 25 hidroxivitamina D en sangre (21), definiendo como deficiencia los valores menores a 20ng/ml, como insuficiencia valores entre 21 ng/ml y 29 ng/ml, y como suficiencia los valores entre 30ng/ml y 100ng/ml (22).

La función principal de esta prohormona se describe sobre el metabolismo óseo, interviniendo sobre la estimulación de la absorción del calcio y fósforo, la regulación del crecimiento, la mineralización, y estimulación de la producción de osteoclastos en la médula ósea. En su deficiencia, la absorción de fosforo es de aproximadamente solo un 60% de lo habitual y la de calcio, de solo un 10% (5). Sin embargo, se ha descrito la presencia de sus receptores en múltiples órganos y grupos celulares extra esqueléticos: Paratiroides, células C tiroideas, células β pancreáticas, glándulas suprarrenales, hipófisis, células del musculo liso arterial, cardiomiocitos, células endoteliales, esófago, estómago, intestino, hepatocitos, células tubulares, aparato yuxtglomerular, ovarios, placenta, útero, testículos, epididímo, médula ósea, timo, linfocitos T y B, células alveolares pulmonares, queratinocitos y folículos pilosos, neuronas, retina, tejido adiposo, células tumorales, parótidas y fibroblastos, entre otros. Por tanto, sus funciones y efectos se extienden a la mayoría de los sistemas incluyendo sistema endocrino, cardiovascular, gastrointestinal, renal, inmune, respiratorio, reproductivo y sistema nervioso central, permitido evidenciar otro tipo de funciones, tales como, efectos promotores sobre la maduración, diferenciación y apoptosis de varios grupos celulares, inmunomodulación, acción anti proliferativa en células malignas (23-29). Se ha demostrado que la conversión de 25 OH vitamina D a 1,25 OH₂ vitamina D en células sanas de tejidos como colón, seno y próstata pueden prevenir la malignidad induciendo la maduración celular, la apoptosis e inhibiendo angiogénesis al mismo tiempo que promueven la expresión de genes que regulan la proliferación celular (30, 31).

Teniendo en cuenta lo anterior, puede inferirse que la alteración en los niveles de vitamina D, puede potenciar el riesgo de desarrollar una gran multiplicidad de condiciones que afectan cada uno de los sistemas en los que esta presenta receptores. Estos efectos, se han descrito en todas las etapas de la vida, desde la gestación hasta la vejez (3-5).

EFFECTOS DE LA HIPOVITAMINOSIS D

En población neonatal la literatura describe como desenlaces asociados al déficit de vitamina D el bajo peso para edad gestacional, bajo peso al nacer, infecciones del tracto respiratorio, eczema, alergias alimentarias, aumento de la susceptibilidad a infecciones por virus sincitial respiratorio, mayor incidencia y severidad de episodios sibilantes, muerte neonatal y desarrollo de alteraciones óseas metabólicas (10-13, 32, 33) En esta población en específico debe tenerse en cuenta que los

niveles de vitamina D en sangre de cordón del recién nacido guardan correlación con los niveles en la madre durante el embarazo, correspondiendo a aproximadamente el 60-70% de los niveles maternos (7). Adicionalmente, existe evidencia que sugiere que la programación fetal y la modificación epigenética tienen un impacto fuerte para el desarrollo de hipovitaminosis D (18).

Durante la infancia se asocia a enfermedades como sepsis (13) , enfermedades respiratorias, alteración en la respuesta inmune, obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina , infección , alergia , cáncer , enfermedad cardiovascular, asma, (15) , diabetes mellitus tipo 1 (26), esclerosis múltiple (34) y enfermedad de Crohn (35) . La deficiencia severa de vitamina D (< 10 ng/mL) en edades tempranas resulta además en una mineralización pobre del esqueleto que da como resultado raquitismo o enfermedad ósea metabólica (14). En adolescentes hay una atención particular pues es una etapa crucial en el desarrollo del hueso y el crecimiento y se ha asociado presión arterial elevada, niveles de azúcar elevados y síndrome metabólico (27, 36) .

En la adultez se ha reportado asociación con cáncer de colon, asma bronquial refractario, obesidad, síndrome metabólico, esquizofrenia , entre otros (37-40) ; Estudios de cohorte en adultos, han demostrado relación entre niveles de vitamina D inadecuados en la edad neonatal y desarrollo de condiciones de riesgo cardiovasculares a una edad aproximada de 35 años, sin reportar cambios con la suplementación, por lo que, la detección temprana y la protección de las causas de deficiencia de esta, pueden generar impactos en años de vida saludable y calidad de vida (16)

PREVALENCIA DE HIPOVITAMINOSIS D Y FACTORES ASOCIADOS

A nivel mundial se han reportado altas tasas de prevalencia de Hipovitaminosis D, a tal punto que ha empezado a considerarse un problema de salud pública y global (1, 2) , reconociéndose por algunos autores como una pandemia (41, 42). Una revisión sistemática publicada en 2013 por Palacios & Gonzalez evidenció prevalencias mundiales entre 2003 y 2013, encontrando para primera infancia algún grado de déficit desde 34% hasta 99%, siendo la población más afectada los neonatos en medio oriente. Para población escolar se encontró hipovitaminosis entre 26% y 98% de la población, para adolescentes entre 30% y 91% , para adultos entre 5% y 92%, en estos dos últimos grupos la población con mayor déficit fueron las mujeres de medio Oriente. En mujeres embarazadas y gestantes se encontraron valores entre 63% a 98% , con porcentajes para Suramérica que fueron evaluados solo con valores en el rango de deficiencia (<20 ng/ml) de 57% en Brazil, 87% en

Argentina y 48% en Chile. En Centroamérica fueron encontrados valores para Guatemala y Puerto Rico valorados dentro del rango de Insuficiencia (<30 ng/ml) con prevalencias de 96% y 63% respectivamente (1). Específicamente, para gestantes y neonatos Saraf dirigió un metanálisis evaluando prevalencias de hipovitaminosis entre 1959 y 2014, los hallazgos se dividieron según las regiones de la Organización Mundial de la Salud, estimando valores promedio de insuficiencia y deficiencia en gestantes respectivamente para: Las Américas 64% y 9%, Europa 57% y 23%, %, Mediterráneo Oriental 46% y 79% Pacífico Occidental 83%, y 13% y Asia Sudoriental 87% con insuficiencia sin datos, para deficiencia. Para neonatos se encontró deficiencia e insuficiencia, respectivamente para: Américas 30% y 14%, Europa 73% y 39%, Mediterráneo Oriental 60%, sin disponibilidad para deficiencia, Asia Sudoriental 96% y 45% and pacífico Occidental 54%, y 14% (2). Estos dos grandes estudios coinciden en que la hipovitaminosis D debe ser un problema de prioridad global y que se requiere de intervenciones desde la salud pública con el fin de prevenir los desenlaces negativos sobre la salud materna y neonatal han sido descritos en asociación a dicha condición.

Colombia es un país del trópico en el que dada la constante exposición solar, no se consideraría que el déficit de vitamina D sea un problema prevalente; sin embargo, múltiples estudios han reportado déficit importante en diferentes grupos de población aún bajo exposición solar adecuada (9). Específicamente para Colombia, en 2010 un estudio reportó prevalencia de 76.9% en mujeres adultas que acuden a un instituto endocrinológico en Bogotá (43), para 2013 otro estudio reportó prevalencia de 47% de insuficiencia en niños escolares de Bogotá (44), sin embargo, no se evidencian datos publicados de prevalencia en población neonatal ni gestante en el país (1, 2).

La síntesis cutánea de la vitamina D es afectada por diversas condiciones como la estación del año, latitud, altitud, uso de bloqueador solar, pigmentación de la piel, exposición a la luz solar, tiempo bajo techo y tipo de ropa empleada (5, 45, 46).

Entre los posibles factores de riesgo para alteración de los niveles de Vitamina D en regiones del trópico se señala también la contaminación ambiental, pues se considera afecta la cantidad de radiación solar a la que se someten los seres humanos, generando una disminución en el porcentaje de luz UVB captado por la piel (47, 48). En Bogotá se han reportado niveles elevados de

PM10 , indicador de contaminación ambiental (49) , al señalar altos niveles de contaminación en la ciudad estos valores podrían configurar un factor de riesgo para el desarrollo de hipovitaminosis D en la población general.

Otro tipo de variables que afectan los niveles de vitamina D son variables sociodemográficas, tales como el nivel socioeconómico, el nivel educativo y mayor edad (50, 51) .

INTERVENCIONES FRENTE A LA HIPOVITAMINOSIS D

Respecto a la prevención del déficit y sus efectos en la población a estudio, una de las principales recomendaciones que se ha evaluado es la administración de suplementos de Vitamina D durante la gestación y la Medición de sus niveles en el embarazo y al nacimiento. Sin embargo, la evidencia es controversial, encontrándose que la evidencia actual no es totalmente conclusiva al respecto (52). La Organización Mundial de la Salud y la última revisión Cochrane coinciden en que hasta el momento no se recomienda de forma rutinaria la suplencia pero que se requiere mayor evidencia y de mejor calidad para dar soporte a dicha intervención (53). Respecto al tamizaje materno el consenso es similar, sugiriendo que no se recomienda de forma rutinaria y que se requieren estudios de mayor calidad para soportar esta recomendación (54) .

Las guías nacionales para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio, se ubican sobre la postura de no recomendar de forma rutinaria la administración de suplementos de vitamina D en gestantes. No mencionan información respecto a la medición materna o neonatal .de 25 OH vitamina D (55).

2.3 Objetivos:

Objetivo General:

Determinar la prevalencia de déficit de vitamina D y los factores maternos posiblemente asociados en población gestante y neonatal del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (HU-FSFB) durante un periodo de tiempo comprendido entre los años 2015 y 2016

Objetivos Específicos:

- Describir los niveles de vitamina D en gestantes y neonatos del HU-FSFB durante el periodo de tiempo descrito.
- Identificar condiciones maternas asociadas con desarrollo de niveles bajos de vitamina D para la población a estudio durante el periodo de tiempo descrito

2.4 Propósito

Este estudio busca a partir de la descripción de la prevalencia de Déficit de vitamina D y de algunos de los factores posiblemente asociados en población gestante y neonatal de un grupo poblacional específico de un Hospital Universitario de la ciudad de Bogotá, realizar una primera aproximación exploratoria a la situación epidemiológica de esta condición en la ciudad. Con el fin de problematizar el estado de la Hipovitaminosis D y evidenciar mediante un soporte científico si es una condición que deba priorizarse en la agenda de salud para disminuir la carga de morbilidad materna y neonatal. De ser así, identificar sobre qué factores y/o sobre qué tipo de población podrían proponerse intervenciones.

2.5 Metodología

2.5.1 Diseño del estudio:

Se realizó un estudio de prevalencia, para determinar la frecuencia de deficiencia (<20 ng/ml) e insuficiencia (20-29 ng/ml) de vitamina D, mediante la medición de 25 OH vitamina D en sangre de cordón umbilical en neonatos nacidos en el HUFsfb y en sangre periférica en sus madres, en un periodo comprendido entre los años 2015 y 2016. A las gestantes incluidas en el estudio se les realiza un cuestionario evaluando factores posiblemente asociados con el déficit.

Este estudio se ubica desde un enfoque de riesgo, realiza una aproximación a los Determinantes sociales desde el modelo Canadiense, evaluando factores en 3 de las 4 áreas que dicho modelo propone: 1. Estilo de vida 2. Sistema de Salud y 3. Factores biológicos.

2.5.2 Población y lugar:

Se incluyeron madres y neonatos cuyo parto fue atendido en el HU-FSFB desde octubre de 2015

hasta completar una muestra de 90 neonatos. Los pacientes debieron cumplir con los criterios de inclusión y exclusión establecidos para el estudio.

2.5.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Parto atendido en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.
- Firma de consentimiento informado (anexo 1) por parte de representante legal del paciente y de la madre
- Capacidad de asistencia al control después del primer mes de vida.

Criterios de exclusión:

- Malformaciones congénitas mayores
- Síndromes genéticos

2.5.4 Tamaño de muestra

Se tuvo en cuenta una estadística promedio anual según los registros del sistema del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá de 1298 nacimientos desde enero de 2012 y diciembre de 2013, para realizar un cálculo de tamaño muestral para proporción.

Dada la amplia variabilidad de las prevalencias reportadas en la literatura y la ausencia de datos publicados para la población colombiana materna y neonatal, se tomó una prevalencia esperada de 50%. Se estimó un error tipo I de 0,05 y precisión absoluta de 10% , obteniendo un tamaño muestral representativo para la prevalencia en un año en la institución de 90 pacientes.

2.5.5 Recolección y registro de datos

Todos los pacientes incluidos se registraron en la base de datos digital del estudio. Los datos de las valoraciones y los datos extraídos de la historia clínica digital se registraron inicialmente en los formatos de recolección diseñados para el estudio, y posteriormente digitalizados en la base de datos. Se preservó siempre la confidencialidad de la identidad del neonato y de su madre, manteniendo

estos datos con acceso exclusivo para los investigadores y el personal institucional involucrado en el proceso según el criterio de los investigadores, usándose solo para fines investigativos y/o terapéuticos. La recolección de los datos, se realizó siguiendo el procedimiento descrito a continuación:

a) Socialización de proyecto con personal involucrado

Previo al inicio del estudio se realizó una reunión con el personal de ginecología y neonatología del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, con el fin de informar sobre el estudio y la importancia de toma de muestra de vitamina D a la población de interés. Se informará también al personal de laboratorio respecto a la necesidad de procesar dichas muestras el mismo día en que son tomadas. Esto pretendía facilitar la comunicación entre el personal y los investigadores durante el proceso de recolección de la muestra. Se socializó la ruta de decisiones

b) Inclusión de Pacientes

A las pacientes que eran valoradas en consulta externa por ginecobstetras del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá y cuyo parto sería atendido en la institución, se les entregó un folleto informativo .

Dicho documento fué entregado por el ginecobstetra tratante en una de las consultas de control previas al parto, en este se informa a la paciente que la institución se encuentra desarrollando el estudio en mención, se explica brevemente en que consiste y porqué es importante. Adicionalmente, el documento señala que es posible que el día en que asista a la atención de su parto sea invitada a participar en el estudio.

Estos folletos se dejaron también en sala de partos para que las pacientes que asistían por motivos diferentes a la atención de su parto o se encontraban en espera para su atención, tuviesen acceso a los mismos.

Desde el inicio del estudio se indagó diariamente en el servicio de sala de partos por la presencia de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión al estudio. Una vez identificada la población que cumple criterios de inclusión, el co- investigador encargado, realizaba la invitación a participar del estudio a la madre dando una explicación clara del estudio, procedimientos, riesgos y beneficios

del estudio, beneficios de la identificación y posterior corrección del déficit de vitamina D a largo plazo. Se hacía la entrega de consentimiento informado (Ver anexo 1) a las gestantes y recolección de las respectivas firmas.

c) Toma y transporte de muestras de sangre

Los tubos en los que se recogerán las muestras se identificaron como tubos del estudio y entregados previamente por el departamento de patología y laboratorio clínico.

La toma de muestra de sangre en cordón umbilical, se basó en el protocolo pre establecido por el departamento de Ginecología, Obstetricia y Reproducción Humana para toma de muestra de sangre de cordón para TSH neonatal y Grupo. Siguiendo el mismo procedimiento se tomó una muestra adicional con un contenido mínimo de 5 ml.

Para tomar la muestra de la madre, no se realizaron punciones adicionales a las requeridas para el manejo habitual de su trabajo de parto. Tomando la muestra en el momento en que es canalizada para la atención de su trabajo de parto o cesárea. Las muestras se transportaron según los parámetros descritos en el protocolo institucional mencionado.

d) Procesamiento de muestras

Se realizó la medición de Vitamina D en suero mediante inmunoanálisis quimioluminiscente de la muestra, con técnica y equipo actualmente empleado y aprobado en el laboratorio del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

En esta técnica la mezcla es combinada con un reactivo pretratamiento, luego es tomada una muestra de esta reacción y se combina con diluyente de ensayo y micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos antivitamina D, esta será la mezcla de reacción, donde la vitamina D se unirá a las partículas recubiertas de anticuerpo. Esto, se mezcla con un complejo de anticuerpo antibiotina con vitamina D, marcada con biotina, que se unirá a los sitios libres de las micropartículas recubiertas. Posteriormente se agrega solución activadora de la mezcla de reacción y se generará una reacción quimioluminiscente medida en Unidades relativas de luz (URL), que tendrá una relación inversamente proporcional con los niveles de vitamina D.

e) Factores posiblemente asociados

El presente estudio se encuentra dentro del marco del protocolo “*PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA D Y EVOLUCIÓN POSTNATAL EN NEONATOS NACIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACION SANTA FE DE BOGOTÁ*” en el que tras el primer mes de nacimiento se realiza un control a los neonatos evaluando posibles desenlaces neonatales, por lo tanto la información relacionada con posibles factores de riesgo maternos se recolectó en dos posibles espacios: previo al egreso hospitalario o en dicho control. Siguiendo el formato de recolección diseñado para el estudio.

2.5.6 Definición de variables

Las variables incluídas se clasificaron de la siguiente manera:

CARACTERIZACIÓN Y FACTORES ASOCIADOS

Variable	Definición Operativa	Unidad de medición	Tipo de Variable	FACTOR MODELO CANADIENSE
Nivel de vitamina D	Valor arrojado por el kit empleado en el HUFSTFB	Ng/ml	Cuantitativa, continua	Factor Biológico
Clasificación Vitamina D	Se clasifica según los valores de referencia de la asociación Americana de endocrinología	Suficiencia Vit D ≥ 30 ng/ml Insuficiencia Vit D ≥ 20 ng/ml y < 30 ng/ml; Deficiencia Vit D < 20 ng/dl	Cualitativa, categórica – ordinal	Factor Biológico
Edad	Edad en el momento del parto	Años	Cuantitativa, continua	Factor Biológico
Tono de piel de la madre	Tono de piel de la Madre según apreciación del evaluador	1. Claro (Blanco) 2. Intermedio (Marrón) 3. Oscuro (Negro)	Cualitativa, categórica	Factor Biológico

Procedencia	Ciudad habitual de residencia	Nombre de la ciudad	Nominal	Estilo de vida
Uso de bloqueador solar	Uso de bloqueador solar autoreportado	1. Si 2. No	Cualitativa dicotómica	Estilo de vida
Tipo de trabajo	Tipo de trabajo en relación a la exposición solar que recibe. Si la madre es desempleada, se clasificará según su actividad principal. ¿La actividad principal de su trabajo es? :	0. Al aire libre 1. Mixto 2. Bajo techo	Cualitativa, categórica	Estilo de vida
Nivel educativo	Nivel más alto de estudios alcanzado autoreportado	0. Ninguno 1. Preescolar 2. Primaria 3. Secundaria 4. Media 5. Técnico/tecnólogo 6. Universitario 7. No Disponible	Cualitativa, categórica	Estilo de vida
Suplencia de Vitamina D	Responde a la pregunta ¿Recibió suplencia de vitamina D durante la gestación? Obtenido de la respuesta de la madre y/o de la historia clínica	0.No 1. Si	Cualitativa, categórica	Sistema de Salud
Tipo de Aseguramiento	Tipo de seguro con el que fue atendido en la institución según registro en	0. Plan Básico EPS 1. Régimen de excepción 2. Plan Complementario 3. Prepagada 4. Póliza/ Seguro	Cualitativa, categórica	Sistema de Salud

Historia clínica	5. Particular
digital	6. ND

2.5.7 Análisis de la Información

Los datos fueron tabulados en la base de datos sistematizada diseñada para el estudio en el programa Microsoft Excel. El análisis se realizó empleando el programa el programa Stata versión 12.

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo con el fin de caracterizar la población y describir la prevalencia de déficit de vitamina D. Las variables continuas fueron evaluadas mediante medidas de frecuencia central y dispersión, para la variable de prevalencia se evaluó su distribución y se confirmó por prueba de normalidad de Shapiro-Wilk.. Posteriormente, se dirigió un análisis bivariado utilizando pruebas de Ji cuadrado para evaluar asociación entre los factores propuestos como asociados al déficit y la variable de interés. Finalmente, se realizó un análisis multivariado mediante regresión lineal múltiple para el déficit neonatal y mediante regresión logística para el déficit materno, teniendo en cuenta su distribución.

2.5.8 Consideraciones éticas

El presente trabajo fue evaluado y aprobado por el Comité Corporativo de Ética en Investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá, en el Acta 12 del 6 de Julio de 2015, dentro del marco del protocolo “PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA D Y EVOLUCIÓN POSTNATAL EN NEONATOS NACIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACION SANTA FE DE BOGOTÁ”.

La realización del presente trabajo se adecua a las recomendaciones para investigación biomédica de la Declaración de Helsinki en su última actualización Fortaleza 2013, así como a la reglamentación nacional descrita en la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas académicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Propende por los principios básicos de la bioética de no maleficencia, beneficencia y autonomía.

Los procedimientos de la investigación son efectuados por personal con preparación académica y experiencia adecuada, todos los investigadores hacen parte de la Escuela de Gobierno de La Universidad de Los Andes, los grupos de investigación del departamento de Pediatría –Universidad de Los Andes Patología y/o del Laboratorio clínico del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, los cuales se encuentran debidamente reconocidos por la Institución y por el Departamento Administrativo de Tecnología, ciencia e investigación (COLCIENCIAS).

Debido al diseño del estudio, se considera se clasifica con un riesgo mínimo, concepto avalado por el Comité que avaló el protocolo, por lo que requiere la realización de consentimiento informado el cual es redactado en lenguaje claro. Se presenta información esencial para la decisión del sujeto, se incluye tiempo de estudio, criterios de inclusión y de exclusión, se agrega cláusula de confidencialidad de la información, se aclara quien cubrirá gastos de consultas, muestras y exámenes realizados al interior del protocolo, se explica de forma clara que sucederá con las muestras tomadas, se incluyen datos de los investigadores, se incluyen datos del comité de ética, se diseña espacio para firma de los padres o representante legal, y 2 testigos, con número de identificación, hora y fecha de firma .

Se preserva siempre la confidencialidad de la identidad del paciente y de su madre, manteniendo estos datos con acceso exclusivo para los investigadores y el personal institucional involucrado en el proceso según el criterio de los investigadores, usándose solo para fines investigativos y/o terapéuticos.

El empleo de los datos fué exclusivamente académico y científico, los datos se presentan de forma tal que no es factible la identificación de los pacientes a partir de los mismos.

3. Resultados

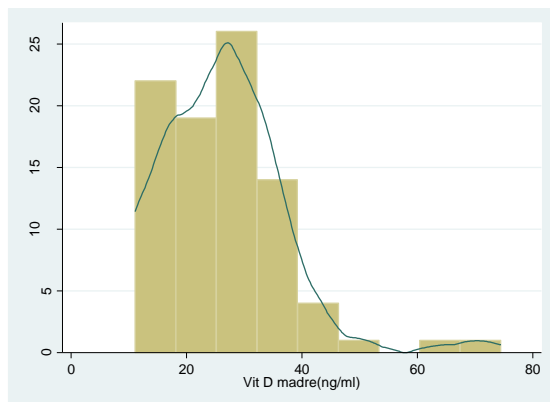
La evaluación de prevalencia de déficit de vitamina D se realizó para un total de 90 neonatos y 88 gestantes (1 gestación gemelar), incluidos entre los meses de octubre de 2015 a mayo de 2016. Para estos registros, se obtuvo únicamente nivel de vitamina D. La evaluación de factores asociados se logró obtener en un total de 48 gestantes, en estas paciente se cuenta con registro de factores biológicos, de sistemas de salud y de estilo de vida: nivel de vitamina D en la gestante y su neonato,

edad, procedencia, nivel educativo, tipo de trabajo, tono de piel, tipo de aseguramiento, uso de bloqueador solar, y si recibió suplencia de vitamina D durante la gestación.

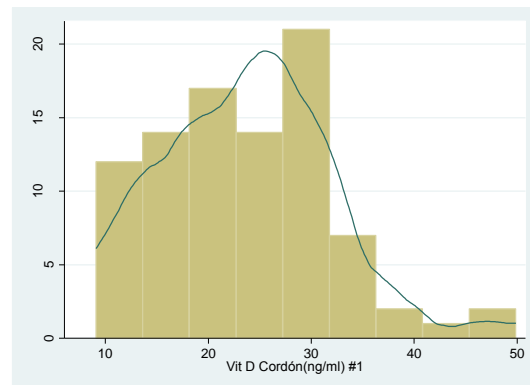
PREVALENCIA DE HIPOVITAMINOSIS D

El nivel de vitamina D se describió de forma continua según el valor de 25 OH vitamina D en suero reportado por la prueba realizada en sangre periférica materna y sangre de cordón en el neonato. Posteriormente se analizó clasificándolo según las siguientes categorías: suficiencia 25 OH vitamina D ≥ 30 ng/ml, insuficiencia <30 ng/ml or ≥ 20 y deficiencia <20 ng/ml.

Para la población gestante y la población neonatal se encontró una distribución asimétrica positiva (Gráfica 1 y 2), no normal, bajo prueba de normalidad de shapiro wilk ($p < 0.01$ y $p = 0.02$, respectivamente).

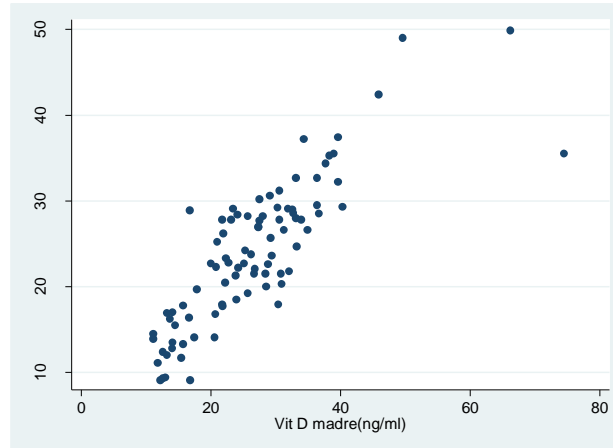


Gráfica 1. Distribución Vitamina D en gestantes



Gráfica 2. Distribución de Vitamina D en neonatos

Para las gestantes se encontró 25 OH vitamina D con una mediana de 25.9 ng/ml con valores mínimo de 11.1 ng/ml y máximo de 74.5 ng/ml. Para los neonatos la mediana fue menor que para las gestantes, correspondiendo a 23.6ng/ml, con valores entre 9,1 ng/ml y 49.9 ng/ml (Tabla 1). Se encontró correlación fuerte positiva entre la vitamina D materna y la neonatal (Spearman rho 0.83, $p < 0,001$) (Gráfica 3).



Gráfica 3. Correlación Vitamina D materna y neonatal

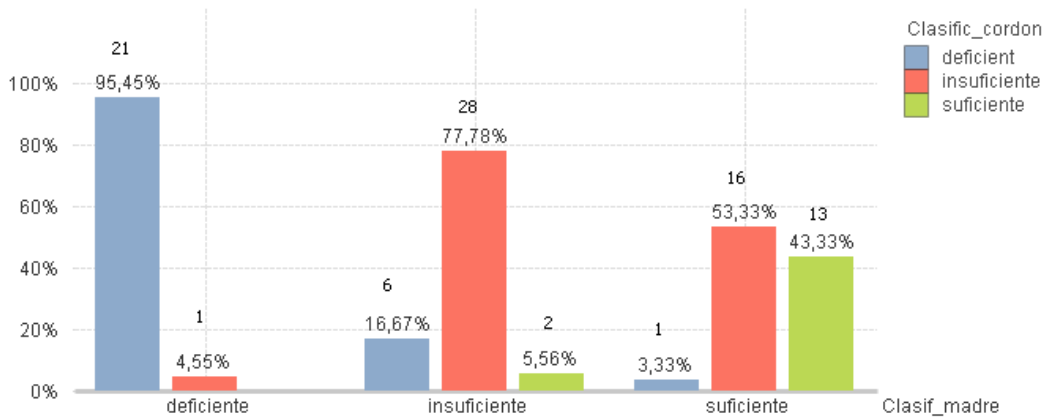
Al categorizar los niveles de vitamina D se evidenció prevalencia de hipovitaminosis (25 OH Vitamina D < 30 ng/ml) en 65.9% de las gestantes y el 83.3% de los neonatos. Tanto en las gestantes como en los neonatos, el mayor porcentaje de la población (40% y 50%, respectivamente) presenta niveles de insuficiencia, con un menor porcentaje dentro de rangos de deficiencia. Se observa también que el porcentaje de población con niveles dentro del rango normal “suficiencia” es 50% menor en los neonatos que en las madres (Tabla 1)

Variable	Gestantes		Neonatos	
Nivel de Vitamina D (ng/dl)				
Media	26.5		23.6	
Mediana	25.9		23.4	
SD	10.9 (11.1 -74.5)		8.41 (9.1 a 49.9)	
Clasificación Vitamina D (Prevalencia)				
	n	%	n	%
Deficiencia	22	25.0	29	32.2
Insuficiencia	36	40.9	46	51.1
Suficiencia	30	34.1	15	16.7
Total	88	100.0	90	100.0

Tabla 1. Niveles de Vitamina D en Gestantes y Neonatos

Al comparar la clasificación materna, frente a la neonatal (Gráfica 4), se encuentra que de las madres que presentaron valores suficientes de vitamina D un 57% de sus hijos presentaron algún grado de déficit. De las madres que presentaron Insuficiencia un 77.7% de sus hijos presentaron también insuficiencia y un 16,67% presentaron deficiencia. Un mínimo porcentaje presente. En las madres que presentaron insuficiencia de observo que 95% de sus hijos presentó también insuficiencia. Para

las madres que presentaron algún grado de déficit, un muy pequeño porcentaje de sus hijos presentaron un grado superior en los niveles de vitamina D.



Gráfica 4. Cambio de Clasificación entre nivel materno y nivel neonatal

VITAMINA D Y FACTORES ASOCIADOS

La evaluación de factores posiblemente asociados al déficit logró evaluarse en un 54.5% (n=48) del total de las maternas. Inicialmente se realizó una caracterización de esta población, descripción de la prevalencia, distribución y correlación observada en este subgrupo.

Posteriormente, para iniciar el análisis de las posibles asociaciones se manejó el nivel de vitamina D de forma dicotómica describiendo la ausencia (25 OH vitamina D >30 ng/ dl) o presencia (25 OH vitamina D >30 ng/ dl) de déficit.

- Caracterización del subgrupo :

La población estudiada en este punto de la investigación corresponde como se mencionó anteriormente a 48 gestantes y 50 neonatos. Las madres presentan una edad promedio de 34 años (SD ±4.4) con un mínimo de 19 años y máximo de 41. Casi la totalidad de la población vive en Bogotá, solo 1 paciente proviene de Cota y una de Quibdó. Ninguna de las pacientes presenta nivel académico inferior a Media, en su mayoría alcanzan nivel universitario entre pregrado y posgrado (84.31%). El 79% de las gestantes trabajan bajo techo, solo dos tenían un trabajo mixto y una un

trabajo al aire libre. La población presenta aseguramiento dentro del régimen contributivo en su totalidad, diferenciándose en 6 tipos de tipos de afiliación: Plan Básico, Regímenes de excepción, Planes complementarios, Medicina prepagada, Seguros/Pólizas y Particular. La mayoría de las pacientes se encuentran afiliadas a medicina prepagada, seguido de planes complementarios, pólizas /seguros, regímenes de excepción, particular y Plan básico EPS, en respectivo orden. El 75% de las gestantes tienen tono de piel claro (blanco), 25% Intermedio (moreno) y ninguna tiene tono de piel oscuro. La gran mayoría usa bloqueador solar usualmente (81.25%) y cerca de un 70% recibió suplencia de vitamina D en el embarazo. La mayor parte de las gestantes tiene un trabajo bajo techo, dos de las pacientes tienen un trabajo mixto y una trabaja al aire libre (Ver tabla 2).

Tabla poblacional Características maternas

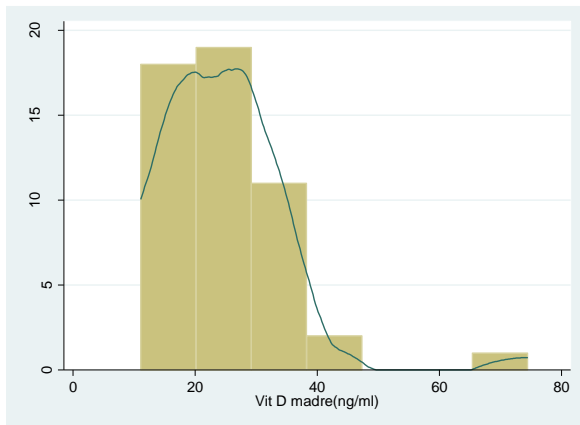
Gestantes	n= 48	
Edad (años)	34 ±4.4	
Rango (años)	19-41	
Procedencia		
Bogotá	46	95.83
Cota	1	2.08
Quibdó	1	2.08
Total	48	100
Nivel Educativo máximo		
	n	%
Ninguno	0	0
Preescolar	0	0
Primaria	0	0
Secundaria	0	0
Media	1	2.08
Técnico/ tecnólogo	3	6.25
Pregrado	25	52.08
Posgrado	16	33.33
ND	3	6.25
Total	48	100
Tipo de Afiliación		
Plan Básico EPS	1	2.08
Régimen de excepción	5	10.42
Plan Complementario	9	18.75
Prepagada	19	39.58
Póliza/ Seguro	8	16.67
Particular	4	8.33
ND	3	4.17
Total	48	100
Tono de Piel		
Oscuro	0	0
Intermedio	12	25

Claro		36	75
Total		48	100
Uso Bloqueador Solar			
Si		39	81.25
No		9	18.75
Total		48	100
Suplencia Vitamina D			
Si		33	68.75
No		10	20.83
ND		5	10.42
Total		48	100
Tipo de Trabajo			
Aire Libre		1	2.33
Mixto		2	4.65
Bajo Techo		45	93.02
Total		48	100

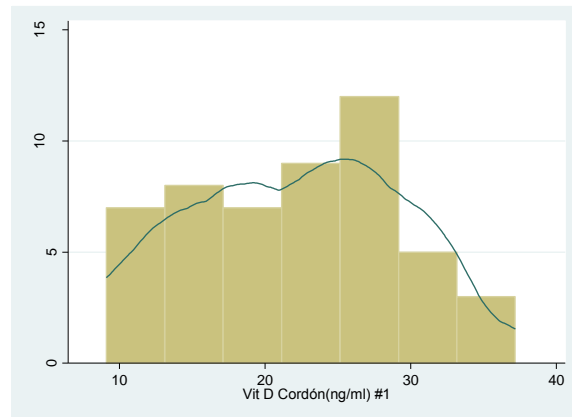
Tabla 2. Características maternas y factores posiblemente asociados al déficit

-Prevalencia de Hipovitaminosis en el subgrupo

Bajo prueba de normalidad de shapiro wilk se encontró una distribución de la prevalencia no normal asimétrica positiva para las gestantes ($p < 0.001$) y una distribución normal para la población neonatal ($p= 0.17$), con una kurtosis mayor para las gestantes (11 Vs 2) (Gráfica 5 y 6).



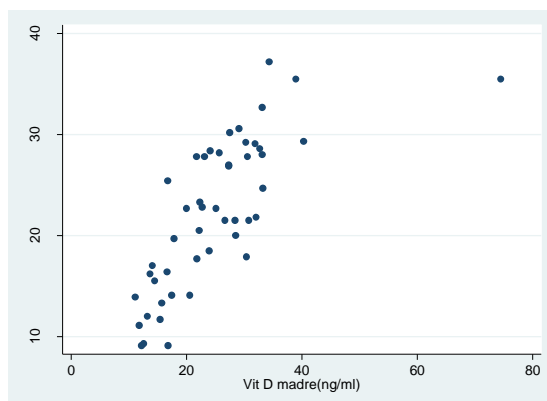
Gráfica 1. Distribución Vitamina D en gestantes Subgrupo



Gráfica 2. Distribución de Vitamina D en neonatos subgrupo

En este grupo se encontraron valores de prevalencia muy cercanos a lo descrito en la totalidad de la población. Para las gestantes se encontró 25 OH vitamina D con una media de 24.8 ng/ml (mediana

24 ng/ml) con valores mínimo de 11.1 ng/ml y máximo de 74.5 ng/ml. Para los neonatos la fue menor que para las gestantes, correspondiendo a 22.07 ng/ml, con valores entre 9,1 ng/ml y 37.2 ng/ml (Tabla 3). Persiste en este subgrupo una correlación fuerte positiva entre la vitamina D materna y la neonatal Spearman rho 0.81, $p < 0,001$) (Gráfica 4).



Grafica 4. Correlación Vitamina D materna y neonatal Subgrupo Factores Asociados

Se encontró déficit en 70% de las madres y 88% de los neonatos, siguiendo el mismo comportamiento que la población total, en la que se observaba mayor proporción de hipovitaminosis en los neonatos que en las gestantes.

Variable	Gestantes		Neonatos	
Nivel de Vitamina D (ng/dl)				
Media	24.87		22	
Mediana	24		22.25	
SD	10.5(11.1 -74.5)		7.57 (9.1 a 37.2)	
Déficit (Si/No)				
	n	%	n	%
Si	34	70.83	44	88
No	14	29.17	6	12
Total	48	100	50	100

Tabla 3. Prevalencia de déficit de vitamina D subgrupo Factores. Asociados

- Factores posiblemente Asociados al Déficit materno (ver tabla 4) :

Factores biológicos:

1. Edad: Dicotomizada como ≤ 30 y > 30 , teniendo en cuenta hallazgos encontrados en la literatura (56)

Se encontró una distribución similar de prevalencia de déficit entre los dos grupos, evidenciando hipovitaminosis D en 71% y 70% de las mujeres con edad menor o igual a con una Media de 30 años y mayores a 30 años, respectivamente. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre esta variable y la hipovitaminosis D ($p > 0,1$).

2. Tono de piel :

Del total de pacientes con tono de piel intermedio 83,3% presentó déficit, frente a 66,67% de las pacientes con tono de piel claro, sin encontrarse asociación estadísticamente significativa con el déficit ($p > 0,1$).

Estilo de vida

1. Procedencia:

En este punto observamos que el 71% de las pacientes que provienen de Bogotá presentan déficit, Solo hay dos pacientes provenientes de otras ciudades, la paciente proveniente de Cota presenta déficit, la paciente proveniente de Quito no lo presenta. No hay asociación estadísticamente significativa con la hipovitaminosis ($p > 0,1$)

2. Nivel Educativo:

En esta variable se evidenció que la prevalencia más alta en el nivel educativo media seguido por posgrado, pregrado y técnico, sin evidenciarse una clara relación ordinal según el nivel académico. . No hay asociación estadísticamente significativa con la hipovitaminosis ($p > 0,1$)

3. Tipo de trabajo:

El 77% de la población que trabaja bajo techo presenta hipovitaminosis D, la única paciente que trabaja al aire libre presenta también hipovitaminosis y de las dos pacientes que tienen un trabajo mixto ninguna presenta déficit. Bajo estos datos se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre esta variable y nuestro desenlace de interés a un nivel del 99% .

4. Uso de Bloqueador solar:

La prevalencia de déficit de vitamina D es mayor en las pacientes que No usan bloqueador solar, encontrándose una prevalencia de 77.7% frente a un 63.2% en las pacientes que si lo emplean, sin embargo no se evidencia una asociación estadísticamente significativa.

Sistema de Salud

1. Tipo de Seguro

El grupo en el que se observó mayor prevalencia fue el de plan básico EPS (1 paciente), seguido por Prepagada, particular, Poliza/Seguro, régimen de excepción y plan complementario, sin observarse ningún patrón ordinal según el posible nivel socioeconómico o cuidado en salud proximi de esta variable. . No hay asociación estadísticamente significativa con la hipovitaminosis ($p>0.1$)

2. Suplencia

La mayoría de las pacientes recibió suplencia de Vitamina D en algún momento de la gestación, observándose una distribución similar de la prevalencia entre aquellas que recibieron y quienes no recibieron suplemento (70% Vs 78%), sin asociación estadísticamente significativa ($p>0.1$)

- Factores posiblemente Asociados- Déficit neonatal (ver tabla 4):

Los siguientes resultados describen la relación entre factores maternos y niveles de vitamina D neonatal.

Factores biológicos:

1. Edad:

Se encontró una distribución similar de prevalencia de déficit neonatal entre los dos grupos, presentándose una muy pequeña diferencia entre los hijos de madres mayores de 30 años (88.3%) y de madres menores de 30 años (85.1%), observándose alta prevalencia en ambos casos. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre esta variable y la hipovitaminosis D ($p>0,1$).

2. Tono de piel :

Se encontró prevalencia alta en los dos grupos disponibles, siendo mayor en Hijos de madres con tono intermedio frente a alto (100% Vs 200). Sin evidenciarse significancia estadística de este hallazgo ($p>0.1$).

Estilo de vida

1. Procedencia:

Los hijos de madres provenientes de Bogotá y de Cota presentan una prevalencia de déficit alta, en tanto el hijo de la gestante proveniente de Quibdó no presentó déficit. Hallazgo con significancia estadística, aun nivel del 95% ($p=0.023$).

2. Nivel Educativo:

Se observó una alta prevalencia de déficit neonatal en todos los grupos. Los hijos de madres con los niveles educativos más bajos en esta población (Media y Técnico/Tecnólogo) presentaron déficit en un 100%, en tanto los hijos de madres con nivel universitario se encontraron con prevalencia de alrededor de 86%. Sin evidenciarse asociación estadísticamente significativa ($p>0.1$)

3. Tipo de trabajo:

El tipo de trabajo de la madre no presenta una asociación estadísticamente significativa con el déficit. Encontrándose que la prevalencia de hipovitaminosis es elevada tanto en hijos de madres que trabajan bajo techo como al aire libre, sin embargo, debe aclararse que dentro de nuestra población solo una madre trabajaba al aire libre

4. Uso de Bloqueador solar:

La prevalencia de déficit de vitamina D es mayor en los hijos de las pacientes que no usan bloqueador solar, comportándose de forma similar que en las madres, sin embargo, no se evidencia una asociación estadísticamente significativa.

Sistema de Salud

1. Tipo de Seguro

De la misma manera en que se comporta la prevalencia de déficit en las madres, no se evidencia una tendencia clara de incremento de déficit a medida que “disminuye” el nivel socioeconómico de las pacientes como proxi de esta variable.

2. Suplencia

La prevalencia fue elevada en los dos grupos, sin embargo, se observa un porcentaje mayor en los hijos de quienes recibieron suplencia. Sin encontrarse significancia estadística ($p > 0.1$).

- Fuerza de asociación:

Teniendo en cuenta que el nivel de Vitamina D neonatal se distribuye en este subgrupo como una variable normal, se realiza para evaluar fuerza de asociación una regresión lineal, con el fin de evaluar la fuerza de asociación de la única variable que evidenció en el análisis bivariado significancia estadística. Posteriormente, se incluyen las variables consideradas previamente dentro de los tres tipos de factores del modelo canadiense, pues a pesar de no presentar significancia estadística pueden presentar significancia clínica.

Factores Asociados: Prevalencia y asociación con déficit						
FACTORES MATERNOS	GESTANTES			NEONATOS		
FACTORES BIOLÓGICOS						
Edad						
	n (n total)	%	p (chi2)	n (n total)	%	p (chi2)
≤30 años	5 (7)	71.43	0.9	6 (7)	85.1	0.84
>30 años	29 (41)	70.3		38(43)	88.37	
Tono de Piel						
Oscuro (negra)	0	0	0.27	0	0	0.14
Intermedio (marron)	10 (12)	83.33		12 (12)	100	
Claro (Blanco-beige)	24 (36)	66.67		32 (38)	84.21	
ESTILO DE VIDA						
Procedencia						
Bogotá	33 (46)	71.74	0.23	43 (48)	89.58	0.023*
Cota	1 (1)	100		1 (1)	100	
Quibdó	0 (1)	0		0(1)	0	
Nivel Educativo						
Ninguno	0 (0)	0	0.33	0 (0)	0	0.87
Preescolar	0 (0)	0		0 (0)	0	
Primaria	0 (0)	0		0 (0)	0	
Secundaria	0 (0)	0		0 (0)	0	
Media	1 (1)	100		1 (1)	100	
Técnico/ tecnólogo	1 (3)	33.33		3(3)	100	
Pregrado	17(25)	68		23 (27)	85.19	

Posgrado	13 (16)	81.25		14(16)	87.50	
Tipo de Trabajo						
Bajo techo	29(38)	76.32	0.049*	37 (49)	92.5	0.12
Mixto	0 (2)	0		1(2)	50	
Aire libre	1 (1)	100		1 (1)	100	
Uso Bloqueador Solar						
Si	27(39)	63.23	0.61	37(41)	90.24	0.29
No	7(9)	77.78		7 (9)	77.78	
SISTEMA DE SALUD						
Tipo de Seguro						
Plan Básico EPS	1 (1)	100	0.77	1(1)	100	0.85
Régimen de excepción	3 (5)	60		4 (5)	80	
Plan Complementario	5(9)	55.56		8 (9)	88.8	
Prepagada	15 (19)	78.95		17 (20)	85	
Póliza/ Seguro	5 (8)	62.5		8(8)	100	
Particular	3(4)	75		4 (5)	80	
Suplencia Vitamina D						
Si	26 (33)	78.79	0.56	30(34)	88.24	0,8
No	7(10)	70		10(11)	90.9	

Tabla 4. Análisis Bivariado-factores posiblemente asociados al déficit en gestantes y neonatos.

*** p<0.01, ** p<0.05, * p<0.1

Tras evaluar diferentes modelos, estableciendo como variable dependiente el nivel de vitamina D neonatal (como una variable continua) y como variables independientes la procedencia, controlando por los demás factores asociados considerados en el presente estudio, se encontró bajo una significancia estadística del 90% y explicando un 12% de la variación del nivel de vitamina D en el neonato que (ModeloneonC, tabla 5):

Vivir en Bogotá frente a vivir en Quibdó durante la gestación configura un factor asociado negativamente con el nivel de vitamina D del neonato ($p=0,06$). En tanto, que la madre reciba suplencia durante el embarazo ($p=0,08$) y/o tenga un nivel educativo máximo técnico ($p=0,03$) o pregrado ($p=0,07$) frente a un nivel máximo en Media, se asocian positivamente con el nivel de Vitamina D neonatal .

En cuanto a magnitud de dichas asociaciones puede decirse que vivir en Bogotá genera una disminución aproximada de 14 ng/ml de 25 OH vitamina D frente al nivel viviendo en Quibdó. Recibir suplencia incrementa el nivel de vitamina D neonatal 4,5 ng/ml, frente a no recibirla. Que la madre tenga un nivel educativo máximo Técnico/tecnológico o un pregrado se asocia con un incremento de aproximadamente 18 ng/ml y 12 ng/ml en la vitamina D neonatal, frente al valor en los hijos de las gestantes con nivel máximo media.

Al incluir la presencia de hipovitaminosis en la madre, incrementa la significancia estadística del modelo, obteniendo un nivel de significancia de 99%, explicándose un 31% de la variación del nivel de vitamina D neonatal (ModeloneonD, tabla5). Este modelo, evidencia que los factores que más contribuyen a incrementar o disminuir los niveles de vitamina D neonatal en esta población son la administración de suplemento de vitamina D ($p=0.02$) y la hipovitaminosis en la madre ($p=0.003$), respectivamente. Factores incluidos dentro de los factores biológicos y de sistemas de salud.

Las variables no mencionadas previamente generaron cambios que no presentaron significancia estadística de forma individual y disminuían la significancia estadística global del modelo, adicionalmente disminuyeron o no generaron efecto en el porcentaje de explicación de la variabilidad del nivel de vitamina D (R^2 ajustado), por lo tanto, no fueron incluidas en el modelo final.

Para describir la asociación de los factores evaluados con el nivel de vitamina materna, se propuso un modelo multivariado, de regresión logística, tomando como variable dependiente el déficit de vitamina D dicotomizado con punto de corte 30 ng/ml. Teniendo en cuenta que la variable vitamina D materna no se distribuye de forma normal en nuestra muestra. Se propuso un modelo inicial evaluando la fuerza de asociación de la variable tipo de trabajo, única con significancia estadística en el modelo bivariado. Sin embargo el reducido número de observaciones en 2 de las 3 categorías impidió realizar dicho análisis. Se definieron entonces modelos evaluando los diferentes grupos de factores de riesgo, sin embargo, ninguno de los modelos, ni de las variables presentaron significancia estadística, ni explicaron en más de un 8% la variabilidad de los niveles maternos de Vitamina D.

VARIABLES	(1)	(2)	(3)	(4)
	modeloneonA vitdcordnngml 1	modeloneonB vitdcordnngml 1	modeloneonC vitdcordnngml 1	modeloneonD vitdcordnngml 1
1.procedente	-8.600 (10.51)	-8.600 (10.36)	-10.04 (10.60)	0.364 (9.910)
2.procedente	-13.81* (7.512)	-13.58* (7.442)	-14.22* (7.578)	-5.911 (7.178)
1.supenciadevitaminad		3.749 (2.561)	4.564* (2.610)	5.292** (2.322)
5.nivelestudio_cat			19.63** (9.018)	15.63* (8.079)

6.nivelestudio_cat			13.61* (7.473)	11.52* (6.649)
7.nivelestudio_cat			12.18 (7.578)	11.76* (6.712)
1.Hipovitaminosis_madre				-8.729*** (2.677)
Constant	35.50*** (7.435)	31.75*** (7.763)	18.76* (11.01)	18.45* (9.750)
Observations	50	45	42	42
R-squared	0.075	0.138	0.251	0.429
P	0.160	0.104	0.0991	0.00479

Tabla 5. Fuerza de asociación mediante regresión lineal múltiple

Standard errors in parentheses
*** p<0.01, ** p<0.05, * p<0.1

4. Discusión y recomendaciones de política

Los resultados encontrados en el presente estudio persiguen el propósito de problematizar el comportamiento de los niveles de vitamina D en la población neonatal y gestante, así como de identificar posibles factores que permiten guiar futuras intervenciones. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el estudio se circunscribe en una población específica, de un hospital de la ciudad con características particulares y al que generalmente accede población de un nivel socioeconómico medio-alto, privilegiado dentro del contexto distrital y nacional. Adicionalmente, el tamaño muestral calculado se realizó sobre el tamaño poblacional de la institución para obtener representatividad en el valor de prevalencia. Por tanto, estos resultados no son extrapolables al resto de la ciudad o del país, pero si permiten dar una mirada exploratoria a lo que podría estar pasando en nuestro contexto y en población con características similares a la estudiada. Permitiendo llamar la atención sobre este tema y estimular la investigación en otros contextos.

En torno a la primer objetivo establecido en el presente estudio, la prevalencia de la Hipovitaminosis D, se logra evidenciar que esta una condición altamente prevalente en la población evaluada con más de un 60% de gestantes y 80% de neonatos con algún grado de déficit. Estos resultados son compatibles con las cifras reportadas en la literatura, donde se evalúan prevalencias de hipovitaminosis empleando nuestro mismo punto de corte (<30 ng/ml), encontrando que nuestros valores se ubican dentro del rango superior, con niveles similares e inclusive superiores a lo

reportado en algunas las regiones con más alta prevalencia de Hipovitaminosis D a nivel global (1) : Turkia (60% neonatos, 48% gestantes) (57) , Pakistan (89% neonatos, 89% gestantes) (58).

Al evaluar el nivel medio de 25 (OH) vitamina D para las gestantes (26.5 ± 10.9) y neonatos se encuentra que nuestros resultados (26.5 ± 10.9) se ubican en un nivel intermedio en relación a los rangos observados en la literatura. Para las gestantes estos valores son similares a los encontrados en países de las Américas (incluye solo norte América) y del Pacífico Occidental (Japón, Nueva Zelanda, Australia), que oscilan entre los 20ng/ml a los 26 ng/ml , siendo estos mayores a los evidenciados en la región Europea, el Mediterráneo oriental y el Sudeste Asiático, e inferiores a los observados en la región Africana. Para los neonatos estos valores son similares a los reportados para población en el Pacífico Occidental, siendo inferiores a los Observados en la región de Las Américas y superiores a los observados en Europa, el Mediterráneo Oriental el Sudeste Asiático y África (2).

Esto se ve soportado, al comparar la severidad de la hipovitaminosis mediante la prevalencia de deficiencia (25OH vitamina D <20 ng/ml) entre nuestro estudio y la literatura existente. Las gestantes y los neonatos en la población a estudio presentan prevalencia de deficiencia (25% y 32.2%, respectivamente) dentro de los rangos más bajos reportados en literatura a nivel global, donde se evidencian valores en un promedio entre 45% a 95% para gestantes y entre 20% a 100% para neonatos (2). Valores similares a los encontrados en nuestra población materna se evidencia en población Canadiense (59) y Española (60). Para los neonatos se encuentran un comportamiento similar al observado también en población Estadounidense(2) y Australiana (61).

Se observa entonces que a pesar de evidenciar prevalencias altas de hipovitaminosis, entendidas como niveles de insuficiencia o deficiencia, el porcentaje con niveles muy bajos considerados como aquellos en el rango de deficiencia no es tan elevado en comparación con la literatura mundial. Sin embargo, los estudios evidencian consecuencias en salud materna y neonatal aún sin llegar a niveles de deficiencia, por lo que es importante intervenir en esta población (62).

Teniendo en cuenta que este estudio evidencia que hay grupos de población materna y neonatal con prevalencias altas de hipovitaminosis D en el país, se considera necesario levantar una base de datos a nivel distrital y nacional, que permita evaluar si esto es un problema institucional o si es una condición que también está afectando a otros grupos poblacionales (Recomendación 1). De

encontrarse prevalencia elevada en otros grupos, esta es una condición que debe ser divulgada , trabajándose en incidencia política para ser incluido el tema en la agenda pública de salud, con el fin que sean establecidos lineamientos para la prevención y atención de esta condición, y revisadas las recomendaciones actuales a la luz de la evidencia nacional (Recomendación 2).

Por otra parte, se considera que la evaluación del déficit neonatal debe ser realizada también en neonatos cuyas madres tengan niveles normales de vitamina D, pues en el presente estudio un 50% de los hijos de madres con suficiencia presentaron hipovitaminosis D.

En torno al segundo objetivo de este estudio, es importante aclarar que se presentaron limitaciones dadas las características de la población evaluada. La población que se evaluó evidenciaba poca representatividad de algunas de las categorías de interés para la evaluación de factores asociados a la hipovitaminosis. Se encontró una población que en su mayoría tiene edad superior a 30 años, sin representación de mujeres con tono de piel oscuro, proveniente de Bogotá, con tan solo 2 gestantes que provienen de fuera de la ciudad, que en su mayoría trabaja bajo techo , con solo 3 pacientes con un trabajo mixto o al aire libre . Las gestantes que se evaluaron cuentan con un nivel socioeconómico aparentemente alto, dado por: 1. nivel educativo alto con tan solo 3 de 48 gestantes sin grado universitario, y ninguna sin completar bachillerato y 2. Pacientes en su totalidad pertenecientes al régimen contributivo y en un 87% con afiliación a planes complementarios al Sistema General de Seguridad Social en Salud , que suponen una recurso financiero disponible para una inversión adicional en el costeo de su atención en salud.

Estas características se convirtieron en una limitación, pues al contar con pocas o nulas observaciones en varias de las categorías de las variables que pretendían evaluarse como factores de riesgo, se generaran errores para lograr realizar comparaciones y evaluar significancia estadística y clínica de las mismas.

Con esto en mente, el análisis permitió identificar variables asociadas con niveles de vitamina D neonatales, en torno a estilo de vida y sistema de salud: procedencia, nivel educativo, y administración de vitamina D en el embarazo. Los resultados señalan como factor de riesgo la procedencia de Bogotá frente a la procedencia de Quibdó y como factor protector la administración de vitamina D durante la gestación y tener un nivel educativo mayor a Media. Frente a estos factores debe considerarse que:

1. En cuanto a la procedencia la comparación es realizada solo frente a una gestante proveniente de Quibdó. Esta relación encuentra soporte bibliográfico dada la mayor exposición solar en esta zona geográfica, estimulándose la producción endógena de Vitamina D (5). Sin embargo, atribuir dicho resultado exclusivamente a esta característica es arriesgado, teniendo en cuenta que la comparación se realiza sobre un único caso y que como se ha mencionado, la localización en zonas geográficas con exposición constante al sol, no garantiza niveles adecuados de vitamina D.

Dada dicha aclaración, es importante resaltar que a pesar de esta limitación, el resultado es llamativo y significativo, pues tal asociación no se evidencia entre provenir de Cota, frente a provenir de Quibdó. Por ende, es posible que la población gestante Bogotana efectivamente presente un riesgo mayor de déficit. Por lo que se considera es pertinente que sea evaluado el nivel de vitamina D durante la gestación en mujeres que viven en Bogotá. (Recomendación 3).

2. En cuanto a nivel educativo, es importante aclarar que la población estudiada no cuenta con registros en niveles menores a Media, lo que limita la comparación del efecto de alcanzar un grado de Media frente a no alcanzarlo o tener un nivel educativo máximo inferior a este. A pesar de ello, lo hallazgos aquí realizados son comparables con la literatura. Un estudio realizado en 2013 en Beijing, evidenció que mujeres con mínimo un pregrado asociado presentan mayores niveles de Vitamina D que aquellas que no cuentan con este (63), en la población a estudio se observa que tal punto de corte se encuentra al alcanzar un grado técnico o tecnológico, disminuyendo la magnitud del efecto al alcanzar pregrado o posgrado. Aunque el presente estudio no permite generar una recomendación en torno a la medición de niveles de vitamina D en gestantes y neonatos con madres sin ingreso a la educación superior, se sugiere evaluar de forma individualizada la pertinencia de la medición de vitamina D en grupos con esta característica.

3. Respecto a la suplencia de vitamina D durante la gestación, se encuentra que configura una de las variables con mayor significancia e impacto en el nivel de vitamina D neonatal (Beta = 0.3, $p < 0,05$), lo que configura un comportamiento esperado según lo hallado en la literatura (64). Aunque este efecto no puede ser traducido directamente en un impacto sobre los desenlaces en salud del neonato (53) y no es un objetivo de este estudio evaluar el efecto de la suplencia sobre los desenlaces de morbilidad neonatal, tal hallazgo soporta parcialmente una de las principales controversias en torno al tema de la vitamina D y sugiere que debe ser evaluada la administración de suplencia de forma rutinaria en nuestra población (Recomendación 4).

Tanto el nivel de educación como la proporción de administración de suplencia en esta población, son características que probablemente se observan con menor frecuencia a nivel extra institucional, teniendo en cuenta que en Colombia menos del 50% de la población logra ingresar a Educación superior (65) y las guías de atención prenatal no sugieren dentro de los micronutrientes administrados de forma rutinaria la vitamina D, tampoco mencionan condiciones y/o indicaciones para su administración (55).

Teniendo en cuenta que estas características no son extrapolables a un alto porcentaje de población en el territorio nacional se recomienda incluir estas variables dentro de los registros nacionales con el fin de evaluar la verdadera asociación de las mismas con el déficit así como para orientar intervenciones diferenciales para la prevención y tratamiento de esta condición (Recomendación 5).

Aun trabajando sobre los factores propuestos previamente, el nivel de vitamina D materno, es finalmente, el factor que mayor asociación presenta con déficit neonatal en la población a estudio, lo que se encuentra soportado por la literatura encontrando una correlación directa positiva entre vitamina D materna y en sangre de cordón (7, 19). Por tanto, deben ser evaluados en detalle los factores y las intervenciones que modifican el nivel materno de vitamina D, en una muestra poblacional mayor, incluyendo factores no evaluados en el presente estudio tales como: actividad física, aporte nutricional de vitamina D, Índice de masa corporal, estado civil, que han sido relacionadas en otros estudios.

Algunas de estas variables son incluidas por países con comportamiento similar a lo descrito en nuestro estudio dentro de sus guías de práctica clínica. Es el caso de España, que sugiere

intervenciones no farmacológicas para la prevención del déficit, estableciendo como recomendación en la Guía Nacional de práctica clínica de atención en el embarazo y el puerperio la realización de actividad física moderada y estar al aire libre y en contacto con el sol o con protección adecuada (66).

A la luz de los hallazgos y las limitaciones relacionadas en el estudio, se considera que debe incentivarse la investigación en torno al comportamiento de la vitamina D en nuestro país, de los factores asociados a dicho comportamiento en las Gestantes y en los neonatos y a la verdadera utilidad de las diversas intervenciones, con el fin de aportar evidencia que permita generar los lineamientos departamentales y nacionales, que deben ser incluidos en las guías de manejo de manejo del Ministerio Nacional de Salud (Recomendación 6).

5. CONCLUSIONES

El déficit de vitamina D es una condición altamente prevalente en la población gestante y neonatal del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Ya que el estudio evidencia un nicho poblacional con prevalencias elevadas de vitamina D, deben realizarse estudios que permitan evaluar la prevalencia de hipovitaminosis D en otras poblaciones en el territorio nacional para determinar la magnitud del problema y la necesidad de incluirlo en la agenda de salud.

Los niveles de vitamina D y neonatales se correlacionan significativamente, por lo que dirigir intervenciones sobre las gestantes es una estrategia adecuada para obtener niveles más altos de vitamina D en los neonatos.

La suplencia de vitamina D y un nivel educativo mínimo técnico o tecnológico configuran factores protectores frente al déficit de vitamina D neonatal en la población a estudio, en tanto vivir en Bogotá configura un factor de riesgo frente a vivir fuera de Bogotá, en la población evaluada.

Tener un trabajo bajo techo podría verse asociado con déficit materno de vitamina D.

Deben realizarse estudios que permitan evaluar los factores asociados con déficit en una mayor muestra población permitiendo representatividad de las categorías a evaluar en cada variable de interés

BIBLIOGRAFÍA

1. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2014 Oct;144 Pt A:138-45. PubMed PMID: 24239505. Pubmed Central PMCID: PMC4018438. Epub 2013/11/19. eng.
2. Saraf R, Morton SM, Camargo CA, Jr., Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. Maternal & child nutrition. 2015 Sep 15. PubMed PMID: 26373311. Epub 2015/09/17. Eng.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. The New England journal of medicine. 2007 Jul 19;357(3):266-81. PubMed PMID: 17634462. Epub 2007/07/20. eng.
4. Shin YH, Shin HJ, Lee YJ. Vitamin D status and childhood health. Korean J Pediatr. 2013 Oct;56(10):417-23. PubMed PMID: 24244209. Pubmed Central PMCID: PMC3827489. Epub 2013/11/19. eng.
5. Holick MF. Vitamin D Deficiency. New England Journal of Medicine. 2007;357(3):266-81. PubMed PMID: 17634462.
6. Alvarado Ariza EDR, Maria Camila; Martinez del Valle, Anacaona; Mejía Moncada, Laura Victoria;. Prevalencia y factores asociados a hipovitaminosis d en mujeres que acuden a un instituto endocrinológico en Bogotá. Repositorio Institucional EdocUR: Universidad del Rosario; 2010.
7. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2010;202(5):429.e1-e9.
8. González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García-Santana S, Mirallave-Pescador A, del Val Groba Marco M, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Medical Students in Gran Canaria. Canary Islands (Spain). Endocrinología y Nutrición (English Edition). 2011 //;58(6):267-73.
9. Sahu M, Bhatia V, Aggarwal A, Rawat V, Saxena P, Pandey A, et al. Vitamin D deficiency in rural girls and pregnant women despite abundant sunshine in northern India. Clinical Endocrinology. 2009;70(5):680-4.
10. Dror DK. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes.[Miscellaneous Article]. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology 23(6):422-426, December 2011. 2011;23(6):422-6.
11. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. Paediatric and perinatal epidemiology. 2012;26(0 1):10.1111/j.365-3016.2012.01283.x. PubMed PMID: PMC3843348.
12. Waiters B GJ, Basu TK. Perinatal vitamin D and calcium status of northern Canadian mothers and their newborn infant. Journal of the American College of Nutrition. 1999;18(2):122-6.
13. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, Erener-Ercan T, Demir F, Tunc T, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. J Perinatol. 2014 08/07/online.
14. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. Italian journal pediatric [Internet]. 2009; 35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2729305/?tool=pubmed>.
15. Shin YH, Shin HJ, Lee Y-J. Vitamin D status and childhood health. Korean Journal of Pediatrics. 2013 10/31 03/17/received 06/20/revised;56(10):417-23. PubMed PMID: PMC3827489.
16. 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. The American Journal of Clinical Nutrition. 2014 March 1, 2014;99(3):472-8.
17. Wei SQ. Vitamin D and pregnancy outcomes. Current opinion in obstetrics & gynecology. 2014 Dec;26(6):438-47. PubMed PMID: 25310531. Epub 2014/10/14. eng.
18. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2013 Jun;26(9):889-99. PubMed PMID: 23311886. Epub 2013/01/15. eng.
19. 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. The Journal of Nutrition. 2007 February 1, 2007;137(2):447-52.
20. Zuluaga N.A AJM, González V.M, Jiménez K.E , Campuzano G. Vitamina D: nuevos paradigmas. Medicina & Laboratorio: Programa de Educación Médica Continua Certificada Universidad de Antioquia, Edimeco. 2011;17:211-46.

21. Wang S. Epidemiology of vitamin D in health and disease. *Nutrition research reviews*. 2009 Dec;22(2):188-203. PubMed PMID: 19860998. Epub 2009/10/29. eng.
22. National Guideline C. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [5/21/2016]. Available from: <https://www.guideline.gov/content.aspx?id=34761>.
23. Wacker M, Holick MF. Vitamin D—Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients*. 2013 01/1010/15/received11/21/revised12/13/accepted;5(1):111-48. PubMed PMID: PMC3571641.
24. Holick MF. Vitamin D: extraskelatal health. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010 Jun;39(2):381-400, table of contents. PubMed PMID: 20511059. Epub 2010/06/01. eng.
25. Pilz S, Verheyen N, Grubler MR, Tomaschitz A, Marz W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nature reviews Cardiology*. 2016 May 6. PubMed PMID: 27150190. Epub 2016/05/07. Eng.
26. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet (London, England)*. 2001 Nov 3;358(9292):1500-3. PubMed PMID: 11705562. Epub 2001/11/14. eng.
27. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular risk. *Current hypertension reports*. 2012 Jun;14(3):209-18. PubMed PMID: 22457243. Epub 2012/03/30. eng.
28. Kostner K, Denzer N, Muller CS, Klein R, Tilgen W, Reichrath J. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. *Anticancer Res*. 2009 Sep;29(9):3511-36. PubMed PMID: 19667145. Epub 2009/08/12. eng.
29. Ordóñez Mena JM, Brenner H. Vitamin D and cancer: an overview on epidemiological studies. *Advances in experimental medicine and biology*. 2014;810:17-32. PubMed PMID: 25207358. Epub 2014/09/11. eng.
30. Picotto G, Liaudat AC, Bohl L, Tolosa de Talamoni N. Molecular aspects of vitamin D anticancer activity. *Cancer investigation*. 2012 Oct;30(8):604-14. PubMed PMID: 22963190. Epub 2012/09/12. eng.
31. Bohl LP, Liaudat AC, Picotto G, Tolosa de Talamoni NG. [Molecular aspects of antineoplastic action of vitamin D]. *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas (Cordoba, Argentina)*. 2008;65(1):17-22. PubMed PMID: 20803935. Epub 2008/01/01. Aspectos moleculares de la acción antineoplásica de la vitamina D. spa.
32. Poon AH, Mahboub B, Hamid Q. Vitamin D deficiency and severe asthma. *Pharmacology & therapeutics*. 2013 Nov;140(2):148-55. PubMed PMID: 23792089. Epub 2013/06/25. eng.
33. Mehta S, Hunter DJ, Mugusi FM, Spiegelman D, Manji KP, Giovannucci EL, et al. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania. *The Journal of infectious diseases*. 2009 Oct 1;200(7):1022-30. PubMed PMID: 19673647. Pubmed Central PMCID: PMC2758703. Epub 2009/08/14. eng.
34. Rosen Y, Daich J, Soliman I, Brathwaite E, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2016 May 18:1-9. PubMed PMID: 27191042. Epub 2016/05/19. Eng.
35. Bartels LE, Jorgensen SP, Bendix M, Hvas CL, Agnholt J, Agger R, et al. 25-Hydroxy vitamin D3 modulates dendritic cell phenotype and function in Crohn's disease. *Inflammopharmacology*. 2013 Apr;21(2):177-86. PubMed PMID: 23341164. Epub 2013/01/24. eng.
36. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2007 Jul;20(7):817-23. PubMed PMID: 17849744. Epub 2007/09/14. eng.
37. Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, Pieber T, Gaksch M, Grubler MR, et al. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2013 07/3105/07/received06/25/revised07/23/accepted;5(8):3005-21. PubMed PMID: PMC3775239.
38. KÖSTNER K, DENZER N, MÜLLER CSL, KLEIN R, TILGEN W, REICHRATH J. The Relevance of Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms for Cancer: A Review of the Literature. *Anticancer Research*. 2009 September 1, 2009;29(9):3511-36.
39. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):1911-30. PubMed PMID: 21646368.
40. Kaludjerovic J, Vieth R. Relationship Between Vitamin D During Perinatal Development and Health. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2010 11//;55(6):550-60.
41. Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, Gonzalez-Gross M, Valtuena J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr;103(4):1033-44. PubMed PMID: 26864360. Epub 2016/02/13. eng.
42. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr;87(4):1080S-6S. PubMed PMID: 18400738. Epub 2008/04/11. eng.

43. González Devia D, Zúñiga Libreros C, Kattah Calderón W. Insuficiencia de vitamina D en pacientes adultos con baja masa ósea y osteoporosis en la Fundación Santa Fe de Bogotá 2008-2009. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2010;17:212-8.
 44. Thornton KA, Marin C, Mora-Plazas M, Villamor E. Vitamin D deficiency associated with increased incidence of gastrointestinal and ear infections in school-age children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013 Jun;32(6):585-93. PubMed PMID: 23340562. Epub 2013/01/24. eng.
 45. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España: ¿realidad o mito? *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2014;6:5-10.
 46. Kaushal M, Magon N. Vitamin D in pregnancy: A metabolic outlook. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013 Jan -Feb;17(1):76-82. PubMed PMID: PMC3659910.
 47. Hosseinpanah F, Pour SH, Heibatollahi M, Moghbel N, Asefzade S, Azizi F. The effects of air pollution on vitamin D status in healthy women: a cross sectional study. *BMC Public Health*. 2010;10:519. PubMed PMID: 20799984. Pubmed Central PMCID: PMC2940914. Epub 2010/08/31. eng.
 48. Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, Berry JL, Mawer EB, Puliylal JM. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child*. 2002 Aug;87(2):111-3. PubMed PMID: 12138058. Pubmed Central PMCID: PMC1719192. Epub 2002/07/26. eng.
 49. Gaitán M CJ, Behrentz E. . Análisis del estado de la calidad del aire en Bogotá. . Dossier: *Revista de Ingeniería y medio ambiente* 2007;26:81-92.
 50. Tonnesen R, Hovind PH, Jensen LT, Schwarz P. Determinants of vitamin D status in young adults: influence of lifestyle, sociodemographic and anthropometric factors. *BMC Public Health*. 2016;16(1):385. PubMed PMID: 27170258. Pubmed Central PMCID: PMC4863340. Epub 2016/05/14. eng.
 51. Jaaskelainen T, Knekt P, Marniemi J, Saara-Jaska L, Mannisto S, Heliovaara M, et al. Vitamin D status is associated with sociodemographic factors, lifestyle and metabolic health. *European journal of nutrition*. 2013 Mar;52(2):513-25. PubMed PMID: 22538929. Epub 2012/04/28. eng.
 52. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 (1). PubMed PMID: CD008873.
 53. Organization WH. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. *WHO Library Cataloguing in Publication Data*. 2012.
 54. Gynecologists. ACoOa. Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. *Committee Opinion No. 495. Obstet Gynecol* 2011;118:197-8.
 55. Social-Colciencias MdSyP. Guías de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento del embarazo, parto o puerperio. Guía No. 11-15. CINETS. 2013.
 56. Soltirovska Salamon A, Benedik E, Bratanic B, Velkavrh M, Rogelj I, Fidler Mis N, et al. Vitamin D Status and Its Determinants in Healthy Slovenian Pregnant Women. *Annals of nutrition & metabolism*. 2015;67(2):96-103. PubMed PMID: 26340437. Epub 2015/09/05. eng.
 57. Halicioglu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012 Jan;26(1):53-60. PubMed PMID: 22150708. Epub 2011/12/14. eng.
 58. Hossain N, Khanani R, Hussain-Kanani F, Shah T, Arif S, Pal L. High prevalence of vitamin D deficiency in Pakistani mothers and their newborns. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2011 Mar;112(3):229-33. PubMed PMID: 21247568. Epub 2011/01/21. eng.
 59. Li W, Green TJ, Innis SM, Barr SI, Whiting SJ, Shand A, et al. Suboptimal vitamin D levels in pregnant women despite supplement use. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique*. 2011 Jul-Aug;102(4):308-12. PubMed PMID: 21913590. Epub 2011/09/15. eng.
 60. Morales E, Guxens M, Llop S, Rodriguez-Bernal CL, Tardon A, Riano I, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy and infant neuropsychological development. *Pediatrics*. 2012 Oct;130(4):e913-20. PubMed PMID: 22987876. Epub 2012/09/19. eng.
 61. Thomas SD, 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;1(2):e000236. PubMed PMID: 22021888. Pubmed Central PMCID: PMC3191602. Epub 2011/10/25. eng.
 62. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronsley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;346:f1169. PubMed PMID: 23533188. Epub 2013/03/28. eng.
 63. Song SJ, Zhou L, Si S, Liu J, Zhou J, Feng K, et al. The High Prevalence of Vitamin D Deficiency and Its Related Maternal Factors in Pregnant Women in Beijing. *PLoS ONE*. 2013 12/26
- 08/12/received
- 11/21/accepted;8(12):e85081. PubMed PMID: PMC3873449.

64. Perez-Lopez FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and sterility*. 2015 May;103(5):1278-88 e4. PubMed PMID: 25813278. Epub 2015/03/31. eng.
65. Galvis C. Estadísticas de Educación Superior. In: Sectorial MdEN-SdD, editor. 2014.
66. IGUALDAD MDSSSE. Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y el puerperio. 2014.

ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA INVESTIGACIÓN

Nombre del proyecto: PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE VITAMINA D Y EVOLUCIÓN POSTNATAL EN NEONATOS NACIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACION SANTA FE DE BOGOTÁ.

Investigadores: José Fernando Vera, Margarita Baldión, Oscar Bernal, Catalina Forero, Juan Gabriel Piñeros, Byron Cardozo, Karen Olivar, Alejandra Parra, Aldemar Mejía.

COORDINADOR: José Fernando Vera

El Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, los departamentos de pediatría, patología y ginecología, y la Universidad de Los Andes, lo están invitando a participar como voluntario en un protocolo de estudio para determinar prevalencia de déficit de vitamina D en neonatos nacidos en este hospital.

Este documento de Consentimiento Informado le proporcionará la información necesaria para ayudarlo a decidir sobre su participación en el estudio. Por favor lea atentamente la información. Si cualquier parte de éste documento no le resulta claro o si tiene alguna pregunta o desea solicitar información adicional, no dude en pedirla en cualquier momento a alguno de los miembros del equipo de estudio, quienes se mencionan al final de este documento.

Naturaleza y propósito del estudio: La vitamina D, es una hormona generada principalmente en la piel a partir de la exposición solar. En países del trópico, con aparente exposición adecuada al sol, se ha descrito alta frecuencia de niveles subnormales de esta vitamina. La presencia de niveles por debajo de lo normal, se asocia a efectos en múltiples sistemas, dentro de los que se han descrito: *bajo peso para edad gestacional, bajo peso al nacer, infecciones respiratorias, alergias alimentarias y en piel, mayor riesgo de muerte neonatal, mayor riesgo de diseminación de infecciones, enfermedades respiratorias, alteración en la respuesta de defensa del cuerpo, obesidad, diabetes, infección, cáncer y enfermedad cardiovascular.*

Duración esperada del estudio: El estudio iniciará una vez sea aprobado por el Comité Cooperativo de Ética en Investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá y concluirá en un periodo de 16 meses.

Está previsto que 224 madres y 224 recién nacidos formarán parte de la investigación.

Para hacer parte del estudio debe cumplir los siguientes requisitos, sin excepción:

- Parto atendido en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.
- Firma de consentimiento informado por parte de representante legal del paciente y/o de la madre
- Capacidad de asistencia a control al mes de vida

Si presenta alguna de estas condiciones no podrá hacer parte del estudio:

- Malformaciones congénitas mayores
- Síndromes genéticos

Procedimientos: Se realizará una toma de muestra de sangre de cordón umbilical al bebé, para realizar medición de vitamina D. Teniendo en cuenta que se ha descrito correlación entre los niveles del bebé y de la madre, se tomará también muestra de sangre a la madre, con el fin de evaluar si existía un posible factor de riesgo para el bebé. La muestra de la madre, no implica punciones adicionales, pues se extrae en la punción

requerida para que la madre sea canalizada, procedimiento realizado en todas las pacientes que ingresan a la unidad de ginecoobstetricia para atención del Parto.

Las muestras serán procesadas el mismo día de la toma en el laboratorio del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Si los niveles de vitamina son bajos se informará al neonatólogo y al ginecólogo encargado, para que sea evaluada la conducta pertinente en cada caso. Bajo esta condición se tomará a los neonatos confirmación del examen en sangre periférica. En las primeras 24 horas de inclusión al estudio se realizará una primera valoración que consta de: examen físico al bebé, registrando medición de circunferencia craneana, talla y peso; y una entrevista con los padres en las que se les pregunta por características del embarazo, del parto y posibles factores de riesgo. Algunos datos adicionales serán tomados de la historia clínica digital. Posteriormente para aquellos neonatos a término y para los prematuros que duren menos de 1 mes en el hospital, se realizará un control ambulatorio por pediatría, gastroenterología o endocrinología pediátrica al completar 1 mes de vida. Durante los controles se tomarán y registrarán medidas de talla, peso y circunferencia craneana, se realizará historia clínica evaluando desenlaces postnatales como alergia en piel, complicaciones respiratorias (bronquiolitis, rinoфарингитис, neumonía, síndrome bronco obstructivo) y complicaciones gastrointestinales (enterocolitis necrotizante, alergias alimentarias). Los resultados individuales, les serán informados por los miembros del equipo de investigación por su médico tratante en cada una de las valoraciones.

Posibles riesgos y beneficios: Los procedimientos a seguir no generan ningún tipo de riesgo para el bebé ni para la madre. La toma de muestra de sangre de cordón umbilical no presenta riesgos, teniendo en cuenta que al momento de la toma ésta ya no es la fuente de oxigenación del neonato, convirtiéndose en una fuente externa que no afectará su circulación. La extracción de sangre en la madre representa un porcentaje mínimo de su volumen total, por lo que no generará pérdida excesiva de sangre, el riesgo de infección por la punción no incrementa con la extracción requerida para el estudio, pues como se ha mencionado, esta intervención debe realizarse a todas las madres aunque no participen en este estudio.

Participar en el estudio permite la detección temprana de posibles alteraciones en los niveles de vitamina D, y por ende de sus potenciales complicaciones. Adicionalmente permite generar información que será de bastante utilidad para futuras intervenciones en la población neonatal y materna Colombiana.

Usted recibirá una copia de este formado de consentimiento informado, el cual fue evaluado y aprobado por el Comité Corporativo de ética en investigación, en su versión 2 , de Junio __ de 2015 .Consérvela en un lugar seguro y utilícela como información y referencia durante el desarrollo del estudio. Esta investigación se llevará a cabo de acuerdo con la resolución No. 008430 de 1993, por la cual se establecen las “normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud” del Ministerio de Salud. Esta investigación se considera de riesgo mínimo según el artículo 11 de dicha resolución.

Compensación:

- Los procedimientos no implican costos extra para usted, pues los gastos de las mediciones de vitamina D y las consultas con endocrinología pediátrica, están cubiertos por la financiación previa obtenida por el grupo de investigación.
- No habrá ninguna compensación económica por su participación en este estudio.
- Los investigadores no recibirán compensación económica por la investigación.

Quienes pueden contestar sus preguntas: Sus preguntas pueden ser contestadas por el Dr. Jose Fernando Vera – Investigador Principal en el teléfono 3114522854, la Dra. Catalina Forero co investigadora en el 6030303 extension 5243, la Dra. Margarita Bladión co investigadora en el teléfono 318 5479647 , el Dr. Byron Cardozo al teléfono 3138619495, o la Dra. Karen Olivar Co investigadora en el teléfono 316 2330789. En caso de que el paciente crea que sus derechos han sido vulnerados: puede ponerse en contacto con el Comité Corporativo de Ética en Investigación, Dr. Gustavo Triana Rodríguez (Presidente). Calle 119 A No. 7-75, Teléfono 6030303 Ext. 5402, comiteinvestigativo@fsfb.org.co

Que más necesita saber antes de decidir participar en el estudio:

- Tiene completa libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en este estudio sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado, sin compromisos, cobros o pérdida de beneficios.
- Tiene garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta, aclaración o duda acerca de los asuntos y procedimientos relacionados con la investigación.
- Todos los instrumentos que se usarán estarán estériles.
- En caso de que existan gastos adicionales, éstos serán cubiertos por el presupuesto del estudio.
- Las pruebas de vitamina D serán donadas por el Laboratorio Abbott, quienes proveen los kits para esta prueba de forma regular en la institución, por lo que ni usted como participante ni el equipo de investigación tendrán ningún compromiso con dicha entidad.
- Los resultados del estudio serán publicados en revistas de interés científico, independientemente de si los resultados son positivos, negativos o inconclusivos

Confidencialidad: El investigador me ha asegurado que no seré identificado en las publicaciones que se deriven de esta propuesta de investigación y se mantendrá la confidencialidad de la información que esté relacionada con mi privacidad. Además, se comprometió a proporcionarme información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar mi voluntad para continuar participando.

HOJA FIRMA CONSENTIMIENTO PARA LA MADRE

Al firmar este documento certifico que:

He leído este formulario y recibido explicación sobre lo que me van a hacer y lo que se me pide que haga. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y entiendo que puedo hacer otras preguntas sobre este estudio en cualquier momento. He recibido una copia de este documento.

Autorizo que el investigador tenga acceso a los registros médicos del hospital en cualquier momento durante el periodo del estudio. Entiendo que tengo la libertad de retirarme del estudio en cualquier momento, sin justificar mi decisión y sin afectar la atención médica que reciba, o que también el investigador puede retirarme por alguna razón en protección a mi seguridad. Entiendo que los resultados cualesquiera que sean serán publicados por el Investigador. Comprendo que se me informará sobre cualquier información nueva que pudiera afectar mi voluntad de seguir participando en este estudio. Acepto voluntariamente participar en este estudio

Paciente

Nombre y apellidos: _____

Documento de identidad: _____

Firma: _____

Fecha y hora: _____

Testigo 1

Nombre y apellidos: _____

Documento de identidad: _____

Firma: _____

Dirección: _____

Relación con el participante: _____

Fecha: _____

Testigo 2

Nombre y apellidos: _____

Documento de identidad: _____

Firma: _____

Dirección: _____

Relación con el participante: _____

Fecha: _____

Nombre completo de la persona que realiza el procedimiento de consentimiento informado (en letra de imprenta)

Firma

Fecha

HOJA FIRMA CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN RECIÉN NACIDO (TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL)

Al firmar este documento certifico que:

He leído este formulario y recibido explicación sobre lo que se va a realizar en mi representado y lo que se me pide que haga. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y entiendo que puedo hacer otras preguntas sobre este estudio en cualquier momento. He recibido una copia de este documento.

Autorizo que el investigador tenga acceso a los registros médicos del hospital en cualquier momento durante el periodo del estudio. Entiendo que tengo la libertad de retirarme del estudio en cualquier momento, sin justificar mi decisión y sin afectar la atención médica que reciba, o que también el investigador puede retirarme por alguna razón en protección a mi seguridad. Entiendo que los resultados cualesquiera que sean serán publicados por el Investigador. Comprendo que se me informará sobre cualquier información nueva que pudiera afectar mi voluntad de seguir participando en este estudio. Acepto voluntariamente participar en este estudio

Tutor o Representante legal

Nombre y apellidos: _____

Documento de identidad: _____

Firma: _____

Fecha y hora: _____

Testigo 1

Nombre y apellidos: _____

Documento de identidad: _____

Firma: _____

Dirección: _____

Relación con el participante: _____

Fecha: _____

Testigo 2

Nombre y apellidos: _____

Documento de identidad: _____

Firma: _____

Dirección: _____

Relación con el participante: _____

Fecha: _____

Nombre completo de la persona que realiza el procedimiento de consentimiento informado (en letra de imprenta)

Firma

Fecha