



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Centro Hospitalario
PEREIRA ROSELL



PEDIATRIA C
Prof. Dr. Gustavo Giachetto

Hipovitaminosis D en menores de 15 años en tratamiento crónico con antiepilépticos.

Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay
Julio - Setiembre de 2023.

Autores: Cabrera, Agustina¹; Golly, Dayana¹; Gutierrez, Aldana¹; Ibarra, Estephania¹; Maeso, Natalia¹; Moraes, Malena¹;

Orientadores: Prof. Adj. Dra. Ana Laura Casuriaga², Prof. Adj. Dr. Carlos Zunino², Prof. Dr. Gustavo Giachetto².

¹ Ciclo de Metodología Científica II 2023 - Facultad de Medicina Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

² Clínica Pediátrica "C" - Hospital Pediátrico - Centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Institución: Clínica Pediátrica "C" Prof. Dr. Gustavo Giachetto, Hospital Pediátrico - Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.

Grupo 96 - Ciclo de Metodología Científica II.
Montevideo, Noviembre de 2023.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVOS.....	12
METODOLOGÍA.....	12
Figura 1.....	13
RESULTADOS.....	15
Tabla 1.....	15
Gráfica 1.....	15
Tabla 2.....	16
Tabla 3.....	17
Gráfica 2.....	17
Gráfica 3.....	18
Gráfica 4.....	18
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIÓN.....	22
AGRADECIMIENTOS.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23
ANEXOS.....	25
ANEXO 1.....	25
ANEXO 2.....	27
ANEXO 3.....	28
ANEXO 4.....	29

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Etapas de la investigación.....	13
Tabla 1: Características de los pacientes incluidos.....	15
Gráfica 1: Distribución de los factores de riesgo.....	15
Tabla 2: Perfil de prescripción de los AE.....	16
Tabla 3: Grados de hipovitaminosis en los pacientes estudiados.....	17
Gráfica 2: Distribución de hipovitaminosis según el motivo del uso de AE.....	17
Gráfica 3: Niveles de vitamina D en relación con el tipo de AE que se utiliza.....	18
Gráfica 4: Distribución de la dosificación de la Vitamina D según tiempo del uso del AE....	18

RESUMEN

Objetivos: Se buscó describir con qué frecuencia presentan niveles disminuidos de vitamina D asociado al uso de fármacos AE y a otras variables de interés.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio observacional de corte transversal que tuvo como muestra un total de 50 pacientes entre 1 mes y 15 años de edad que se encontraban bajo tratamiento crónico con AE. Se realizó un cuestionario, se revisaron historias clínicas y se estimuló la dosificación de vitamina D en sangre a los equipos tratantes de los participantes.

Resultados: Se incluyeron 50 pacientes, con una media de edad 8,08 años, 54% varones, en la mayoría con al menos un factor de riesgo. Utilizaban el AE para el control de la epilepsia 31/50 (62%), la mayoría eran no inductores 33/50 (66%), lo tenían prescrito hace más de un año 23/50 (46%). 39/50 (78%) no recibían suplementación de vitamina D. Dentro de los que sí recibían (n=11) solo uno lo hacía correctamente. Ninguno contaba con dosificación previa, Se dosificó la vitamina D en sangre en 18 participantes (36%) de los cuales todos resultaron con una concentración menor a 30 mg/dl.

Conclusiones: En todos los pacientes que se le solicitó dosificación de vitamina D se encontraron niveles debajo de la normalidad. Se encontraron una proporción importante de pacientes sin suplementación o con dosis por debajo de lo indicado en las pautas nacionales. Es importante continuar investigando y protocolizando estos aspectos.

PALABRAS CLAVE: antiepilépticos, niños, adolescentes, vitamina D, 25-hidroxivitamina D.

ABSTRACT

Objectives: The aim was to describe how often decreased levels of vitamin D are associated with the use of antiepileptic drugs (AEDs) and other relevant variables.

Materials and Methods: An observational cross-sectional study was conducted with a sample of 50 patients aged between 1 month and 15 years who were receiving chronic treatment with AEDs. A questionnaire was administered, medical records were reviewed, and vitamin D levels in blood were assessed in the treating teams of the participants.

Results: Fifty patients were included, with a mean age of 8.08 years, 54% of whom were males, mostly with at least one risk factor. AEDs were used for epilepsy control in 31 out of 50 cases (62%), with the majority being non-inducers in 33 out of 50 cases (66%), and prescribed for over a year in 23 out of 50 cases (46%). 39 out of 50 patients (78%) did not receive vitamin D supplementation. Among those who did (n=11), only one did it correctly. None had a previous vitamin D measurement. Vitamin D levels were measured in the blood of 18 participants (36%), and all had concentrations below 30 mg/dl.

Conclusions: In all patients who were tested for vitamin D levels, levels below normal were found. A significant proportion of patients were without supplementation or with doses below those indicated in national guidelines. It is important to continue researching and standardizing these aspects.

Conclusions: Vitamin D assessments are not a common practice in the environment where this study was conducted, and there is limited compliance with the national guidelines regarding vitamin D supplementation associated with the use of AEDs.

KEYWORDS: anticonvulsants, children, adolescents, vitamin D, 25-hydroxyvitamin D.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una vitamina liposoluble y sus formas (ergocalciferol o vitamina D2 y colecalciferol o vitamina D3), son precursores de sus formas activas (1), las mismas se producen por radiación ultravioleta de la luz solar, no es biológicamente activa y por esta razón debe hidroxilarse 2 veces , primeramente a nivel hepático y en la segunda a nivel renal, que es donde se produce el metabolito activo 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-(OH)D3), que permite su medición.

En este metabolismo de la vitamina se ven involucradas principalmente oxidasas del citocromo P450. (2) Las funciones que cumple son muy variadas , se destaca su participación en el metabolismo del calcio y fósforo tanto la absorción, transporte y reabsorción de éstos.

“La vitamina D parece tener efectos directos e indirectos sobre el desarrollo y la remodelación ósea”(2).

Por ésta razón es fundamental mantener los niveles adecuados. Los niños con raquitismo pueden presentar deformidades óseas (genu valgo o varo, deformidades craneales y costales), alteraciones dentarias y retraso de crecimiento. La gravedad de estas manifestaciones hace que sea imprescindible identificar las poblaciones susceptibles de presentar déficit de vitamina D y realizar un aporte suplementario adecuado (3). Las personas asintomáticas pueden someterse a exámenes de detección si tienen riesgo de deficiencia de vitamina D (p. ej., niños que reciben anticonvulsivantes o glucocorticoides a largo plazo; enfermedad renal crónica, estados de malabsorción, niños con discapacidades, enfermedades inflamatorias crónicas, etc.) (4)

‘La epilepsia es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de episodios críticos recurrentes denominados crisis epilépticas. La crisis epiléptica se produce por una descarga paroxística, hipersincrónica, excesiva e incontrolada de gran número de neuronas’ (5)

La epilepsia es un trastorno común , se estima cerca de 10.5 millones de niños en el mundo diagnosticados (6). Actualmente no existe tratamiento definitivo y el papel que cumplen los fármacos anticonvulsivos son los de yugular y prevenir la instauración de nuevas crisis.

La principal causa que motiva el uso de AE es la epilepsia y el tratamiento agudo de las crisis convulsivas. También se pueden utilizar para tratar cefaleas, dolor neuropático, fibromialgia, trastorno bipolar, temblor esencial, esquizofrenia, entre otras patologías (5)

Los antiepilépticos (AE) se clasifican según un criterio temporal, generación y aprobación de uso. Existen, según la bibliografía consultada, dos grandes grupos, los llamados clásicos y los de nueva estructura molecular.

Dentro de los clásicos se encuentra: benzodiazepinas, ácido valproico, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína.

Los de nueva estructura molecular incluye: levetiracetam, vigabatrina, gabapentina, lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina(7).

Otra forma de clasificarlos que se usará a lo largo de este estudio es según su efecto sobre las enzimas hepáticas del citocromo P450 (CYP450). Los inductores de éstas disminuyen la concentración de vitamina D dado que inducen su metabolización, entre ellos se encuentran el fenobarbital, difenilhidantoína, carbamazepina y primidona. Dentro de los no inductores se encuentran los inhibidores como el ácido valproico que inhibe directamente a la enzima 25 hidroxilasa, responsable de la bioactivación de la vitamina D.

Otros mecanismos en los que afectan los AE son la disminución de la absorción de calcio, efectos directos sobre las células óseas, deficiencia de calcitonina y resistencia a la hormona paratiroidea. (8)

Habitualmente la monoterapia a “dosis máxima tolerada da como resultado el control completo de las convulsiones en aproximadamente 50% de los pacientes”(9), algunos pacientes necesitarán de la politerapia para lograrlo .

El tratamiento con estos fármacos, además de sus beneficios también puede resultar en efectos adversos múltiples, destacándose que inactiva metabólicamente a la Vitamina D3 y de esta manera puede determinar raquitismo carencial, inadecuada mineralización y osificación del tejido osteoide en un niño en crecimiento.

Otros factores de riesgo para desarrollar bajos niveles de Vitamina D son: la baja exposición a la luz solar, raza negra, la presencia de enfermedades malabsortivas, la obesidad, uso de antituberculosos, enfermedad hepática y renal. (Pautas 1)

Existen controversias sobre la suplementación de vitamina D. Por un lado, en Estados Unidos se reconoce que drogas como los AEs pueden disminuir la concentración de 25 – dihidroxivitamina D pero no recomiendan la suplementación profiláctica, sino que sólo después de su dosificación en sangre y de que esta dé por debajo del rango de valores normales. (11) En Uruguay, las pautas nacionales establecen la suplementación con vitamina D

a todos los niños, niñas y adolescentes, independientemente de la edad, que reciben antiepilépticos. No es necesaria la dosificación previa. Las dosis recomendadas en este caso son de 800 UI/día y de 1200 UI/día en menores y mayores de 2 años respectivamente. (1)

Como antecedente más antiguo sobre el tema que pretende discutir esta investigación, se tomó un estudio observacional retrospectivo que se realizó con niños, niñas y adolescentes con epilepsia en la Clínica de Epilepsia pediátrica del Hospital Guro de Korea University, entre junio y noviembre de 2012.

En esta ocasión se revisaron las historias clínicas de pacientes que habían consumido AE por un periodo mayor a un año. Se consideró como normal la concentración de vitamina D cuando es > 30 ng/mL, insuficiente cuando es de 20 a 30 ng/mL y niveles < 20 ng/mL como deficiente. En el presente estudio se describió una prevalencia de 9,1% de deficiencia y 28,0% de insuficiencia de vitamina D.

Dentro de las variables que se buscó demostrar la relación con la hipovitaminosis, se destaca con una significación de 5% una relación estadísticamente significativa para la edad: a mayor edad más cerca a la pubertad aumenta el riesgo de hipovitaminosis (valor $p < 0,05$). Otras variables con riesgo mayor asociado al desarrollo de hipovitaminosis son la duración de tiempo de tratamiento mayor a dos años (valor $p=0,03$) y el uso de fármacos inductores de las enzimas CYP 450 (valor $p=0,01$).

No se pudo demostrar una asociación significativa de aumento de riesgo debido a tratamiento con mono o politerapia (valor $p= 0,52$), para el tipo de crisis (valor $p= 0,17$) ni para el nivel de control de la enfermedad (valor $p = 0,82$). (12)

Años después en otra investigación en un Hospital de la ciudad de Cali, Colombia entre enero de 2016 y junio de 2019, se llevó a cabo un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo que tuvo como uno de sus principales objetivos determinar la distribución de insuficiencia de Vitamina D en pacientes pediátricos con epilepsia tratados con AE.

Igual que en el estudio anterior, en este se tomaron las concentraciones de vitamina D insuficientes aquellas concentraciones séricas de 30 a 20 ng/ml y valores de deficiencia para concentraciones < 20 ng/ml. Describiendo así una prevalencia de insuficiencia de vitamina D del 44,7% y 6,7% de deficiencia. Dentro de las variables que se intentan relacionar se destaca que el medio socioeconómico, provenir del medio rural y la epilepsia refractaria representan

un riesgo mayor para hipovitaminosis D en los pacientes usuarios de AE (valores $p=0,021$, $0,022$ y $0,037$ respectivamente, con una significación de 5%). (13)

En otro estudio transversal que evaluó la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en una población pediátrica con epilepsia tratados con todo tipo de AE, en la clínica pediátrica de neurología del Hospital Phramongkutklao de Tailandia desde abril de 2018 hasta enero de 2019.

Se describió una prevalencia de deficiencia de vitamina D de 23,2% y una insuficiencia de 47,8 %, considerando también como insuficiencia aquellas concentraciones séricas de 30 a 20 ng/ml y valores de deficiencia para concentraciones < 20 ng/ml.

Se describió que los tratados con AE no inhibidores de enzimas CYP450 tenían un riesgo 3,5 veces mayor de hipovitaminosis D respecto a los tratados con AE inhibidores de dichas enzimas (valor $p=0,032$), la pubertad también representa un riesgo mayor (valor $p= 0.002$). En cambio la dosis recibida de fármaco no demostró estar asociada al riesgo de hipovitaminosis D (valor $p=0,092$), tampoco así el tiempo desde el inicio del tratamiento (valor $p=0,113$) o si el tratamiento es en mono o politerapia (valor $p=0,520$). (Se ha tomado en cuenta en todos los casos como significativo valor $p < 0,05$).

Resulta interesante resaltar la coincidencia de los resultados obtenidos respecto a la evidencia del estudio más antiguo ya mencionado. (14)

Según un ensayo clínico aleatorizado de grupos paralelo no cegado realizado en un hospital público de Nueva Delhi, India los autores intentaron describir el efecto de la suplementación diaria de vitamina D en niños con epilepsia que reciben monoterapia con Valproato, en el periodo febrero 2019-abril 2020.

Como resultado, al cabo de tres meses, se obtuvo una reducción significativa de los niveles de vitamina D en el grupo control respecto al grupo de intervención que recibe suplementación de vitamina D con 600 UI/día (valor $p < 0,002$).

Se describe un aumento de 32.5% en la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en el grupo control por encima del grupo de intervención (valor $p = 0,005$)

A pesar de que este estudio presentó una muestra limitada de 40 participantes y fue un ensayo no ciego se logró concluir con evidencia estadísticamente significativa de que la suplementación de vitamina D resultó beneficiosa para los pacientes. (15)

En Brasil se realizó una revisión sistemática con metaanálisis publicado en el año 2020. Donde se buscó medir la prevalencia del déficit de vitamina D en 2368 pacientes pediátricos que

utilizaban fármacos antiepilépticos, a través de la búsqueda y análisis de 748 artículos publicados, en su mayoría fueron estudios observacionales de 17 países diferentes, de los cuales 29 artículos fueron relevantes para el tema. Definieron como punto de corte de deficiencia de vitamina D valores entre 10 a 20 ng/ml. En dichos estudios se informó que el 32% de los pacientes pediátricos estudiados que utilizaban antiepilépticos, desarrollaron deficiencia de vitamina D (IC 95%= 0,25-0,41; I²= 92%, p<0.01). (16)

En un estudio descriptivo transversal realizado en Uruguay en el 2017 se estudió la prevalencia de hipovitaminosis D en niños de 2 a 14 años y adultos de 50 a 70 años asistidos en el Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU-IAMPP), en el mismo se compararon dos grupos, un grupo bajo tratamiento antiepiléptico y otro grupo sin tratamiento antiepiléptico.

Del mismo se obtuvo una muestra de 113 pacientes: 60 niños (22 en tratamiento AE) y 53 adultos (21 en tratamiento AE). La duración del tratamiento con AE, tanto en niños como en adultos, fue más de 6 meses en la mayoría de los casos. La hipovitaminosis D se clasificó igual que en las investigaciones de regiones lejanas mencionadas anteriormente: como insuficiencia de vitamina D si la concentración sanguínea era menor a 30 ng/ml, déficit de vitamina D si era menor a 20 ng/ml.

En este estudio como resultado se describe una prevalencia global de insuficiencia de vitamina D en el total de la población estudiada de 89% (IC: 101- 113), y el déficit de vitamina D fue de 60% (IC: 68- 113) teniendo en cuenta el nivel de confianza 95%. La diferencia de medias de vitamina D entre los grupos de expuestos y no expuestos a los AE no fue estadísticamente significativa. (10)

Otro antecedente en Uruguay es un estudio transversal que se realizó el año 2020 en menores de 15 años hospitalizados en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR) que utilizaban uno o más antiepilépticos (AE), que tuvo como objetivo caracterizar el perfil de uso de AE en esa muestra. En este contexto, se obtuvo información sobre la suplementación de vitamina D asociada al uso de AE y solo el 16% de los individuos de la muestra la recibía al momento del estudio. (17)

Teniendo en cuenta toda la evidencia expuesta hasta aquí, se desprende que la justificación central de este estudio es la escasez de datos a nivel regional, ya que los estudios que han aportado mayor evidencia provienen de zonas alejadas. Los estudios realizados en Uruguay y la

región a los que se ha accedido son pocos, no específicos para la población pediátrica y con resultados no significativos estadísticamente. A su vez, sabiendo que existen actualmente pautas nacionales e internacionales que sugieren suplementación vitamínica, es imprescindible tener presente este aspecto para generar hipótesis de cómo esto, asociado al uso de AE, impacta en las concentraciones de vitamina D.

OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer la frecuencia de hipovitaminosis D en menores de 15 años en tratamiento crónico con AE hospitalizados en el área de cuidados moderados del HP-CHPR entre julio y septiembre de 2023.

Objetivos Específicos

- Conocer los niveles de vitamina D en menores de 15 años en tratamiento crónico con AE hospitalizados.
- Describir la posible relación entre el perfil de prescripción de AE y la hipovitaminosis D.
- Conocer la frecuencia de la suplementación de vitamina D en estos pacientes.
- Describir las características de la suplementación vitamínica (dosis y tiempo).

METODOLOGÍA

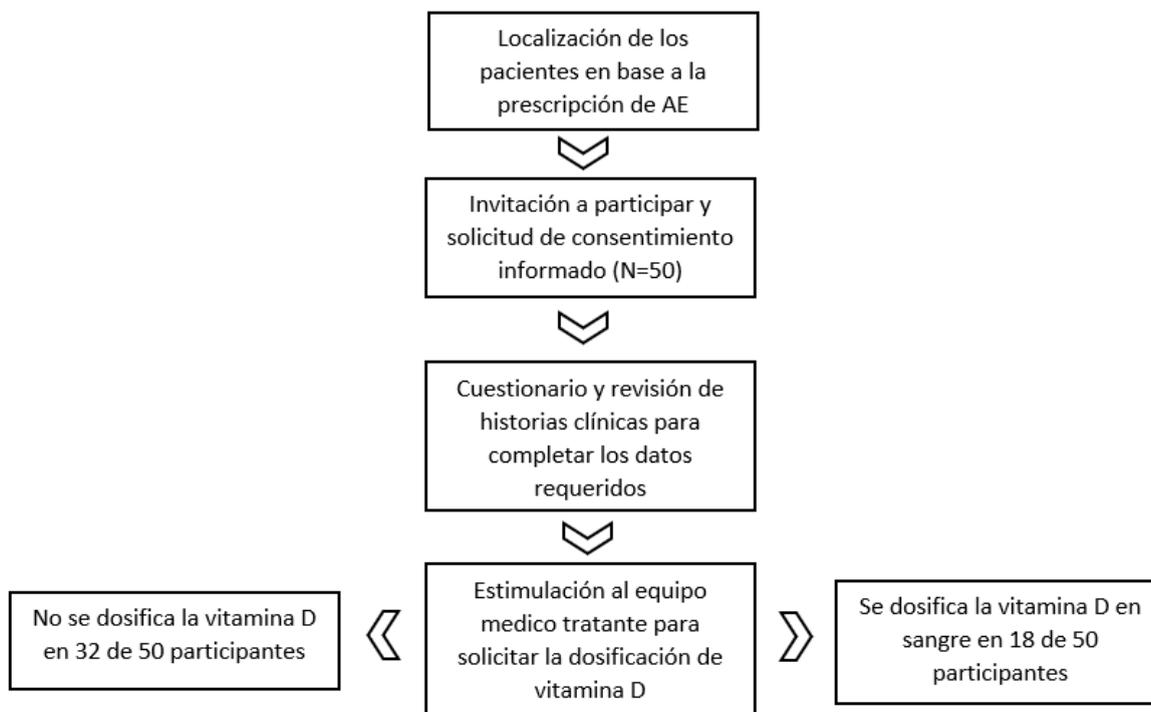
Se realizó un estudio observacional de corte transversal, que tuvo como población de referencia los pacientes pediátricos del subsector público que se asisten en el HP-CHPR con indicación crónica de AE.

Se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia, incluyendo a los niños, niñas y adolescentes entre 1 mes y 15 años de edad en tratamiento crónico con AE hospitalizados en sala de cuidados moderados del HP - CHPR en el periodo de julio - setiembre de 2023, independientemente del motivo de la prescripción del AE, que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron aquellos pacientes que se encontraban usando AE por eventos agudos (ej.: Traumatismo encéfalo craneano).

Los pacientes fueron identificados desde el registro de la prescripción de por lo menos un AE en los pases de guardia de las salas de cuidados moderados. Luego de que aceptaron participar, se verificó la prescripción del AE y se obtuvieron datos sobre las variables de interés en la historia clínica. Además, se realizó a los cuidadores una encuesta de 12 preguntas elaboradas por el equipo de investigación (anexo 4).

A continuación en la Figura 1 se resumen las etapas de la investigación

Figura 1. Etapas de la investigación



Las variables que se analizaron fueron: sexo (femenino/ masculino); edad (en años), tipo de AE indicado [inductores enzimáticos/ no inductores/ ambos]; motivo de prescripción de AE [epilepsia/ no epilepsia], tiempo de tratamiento [< 6 meses / 6 - 12 meses / >12 meses]; indicación de suplementación de vitamina D [si/ no]; dosis de vitamina D ajustada a las pautas nacionales [si/ no]; dosificación vitamina D en los 6 meses previos a la entrevista [si/ no]; concentración de vitamina D en sangre. Esta última se clasificó según las siguientes categorías: ≥ 30 ng/ml o normal, < 30 ng/ml o hipovitaminosis. La hipovitaminosis se subclasificó en: Insuficiencia (< 20-30 mg/dl ng/ml), deficiencia (11-20 mg/dl), deficiencia severa (≤ 10 mg/dl). Se registró la presencia de otro factor de riesgo para hipovitaminosis D [si/no]. Se consideraron como tales: raza negra, uso de fármacos antituberculosos, terapia con dieta cetogénica, parálisis cerebral, enfermedades malabsortivas (ej: celiaquía, enfermedad inflamatoria

intestinal), insuficiencia renal crónica, obesidad, desnutrición, pubertad (10-14 años para sexo femenino, 12-16 años para sexo masculino).

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se expresaron mediante medidas de tendencia central media, mediana, moda y medidas de dispersión usando desvío estándar. Se representaron gráficamente los hallazgos de mayor relevancia.

Aspectos éticos: La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación de la institución, se realizó considerando la normativa vigente, Decreto 158/019 que regula la investigación con seres humanos en Uruguay. Se solicitó consentimiento informado subrogado (anexo 2) y asentimiento en los participantes a partir de 10 años cumplidos al momento de la entrevista. (anexo 3) Se protegió la confidencialidad de los participantes. Los datos brindados por los mismos y adquiridos de sus historias clínicas fueron usados únicamente para los fines de la investigación y fueron manipulados únicamente por los investigadores y los datos fueron anonimizados.

RESULTADOS

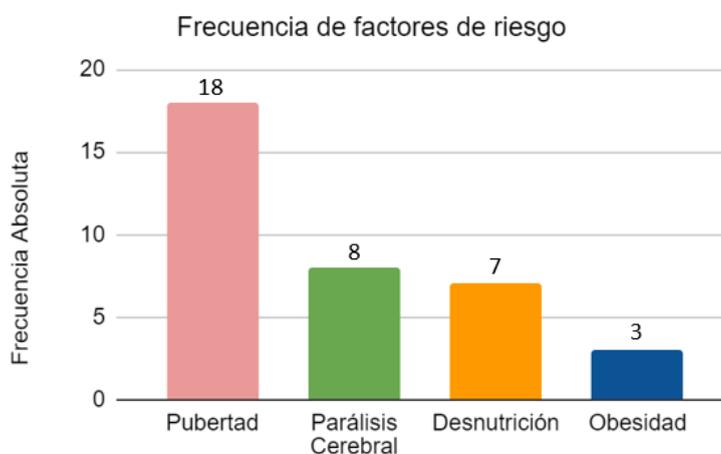
En el periodo de estudio se incluyeron 50 pacientes de 4 meses a 15 años, media de 8,08 años y mediana de 9 años, 54% de sexo masculino. En la tabla 1 se describen las características generales de los sujetos incluidos.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos

	Frecuencia Absoluta (%) N=50
Edad - Años \pm DE	8.08 \pm 4.78 [0.3 - 15]
Sexo	
Femenino	23 (46)
Masculino	27 (54)
Presencia de factores de riesgo	
Si	30 (60)
No	20 (40)

En la mayoría se presentó al menos un factor de riesgo, de los cuales el más frecuente fue la pubertad, seguido de parálisis cerebral y desnutrición. En la gráfica 1 se muestran las proporción de los niños, niñas y adolescentes con cada uno de los factores de riesgo.

Gráfica 1. Distribución de los factores de riesgo



En la tabla 2 se muestran las características de la prescripción de los AE. Lo utilizaban para el control de la epilepsia 31/50 (62%), la mayoría eran no inductores 33/50 (66%), lo tenían prescrito hace más de un año 23/50 (46%).

Tabla 2. Perfil de prescripción de los AE

	Frecuencia Absoluta (%) N=50
Tipo de AE	
Inductores	9 (18)
No inductores	33 (66)
Ambos	8 (16)
Motivo de prescripción	
Epilepsia	31 (62)
No epilepsia	19 (38)
Tiempo de tratamiento	
< 6 meses	18 (36)
6-12 meses	9 (18)
>12 meses	23 (46)
Suplementación de vitamina D	
Si	11 (22)
No	39 (78)

Del total de los participantes se destacó que 39/50 (78%) no recibían suplementación de vitamina D. Dentro de los que sí recibían (n=11) solo uno lo hacía acorde a lo que establece la Pauta Pediátrica Nacional. En el resto la dosis era inferior a lo indicado.

Ninguno contaba con dosificación previa, considerando los últimos 6 meses al momento de la entrevista.

Se dosificó la vitamina D en sangre en 18 participantes (36%) de los cuales todos resultaron con una concentración menor a 30 mg/dl, es decir, en rango de hipovitaminosis.

La media de concentración de vitamina D en sangre fue de 18 mg/dl, mediana 18,5 mg/dl, el valor mínimo registrado fue 9 mg/dl y el máximo fue 28 mg/dl.

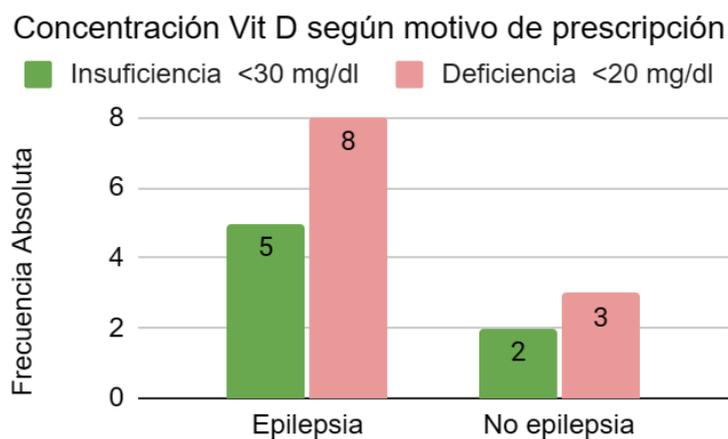
En la tabla 3 se describe la distribución de proporciones de las categorías de hipovitaminosis, según la clasificación establecida.

Tabla 3. Grados de hipovitaminosis en los pacientes estudiados

	Frecuencia absoluta (%) N= 18
Hipovitaminosis	
Insuficiencia (20-30 mg/dl)	6 (33,3)
Deficiencia (11-20 mg/dl)	11 (61,11)
Deficiencia Severa (<11 mg/dl)	1 (5,56)

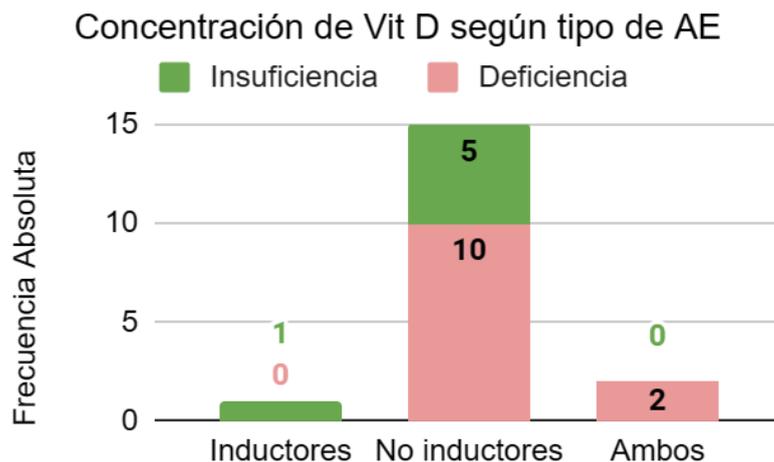
En la Gráfica 2 se muestra la distribución de hipovitaminosis según el motivo del uso de AE.

Gráfica 2. Distribución de hipovitaminosis según el motivo del uso de AE.



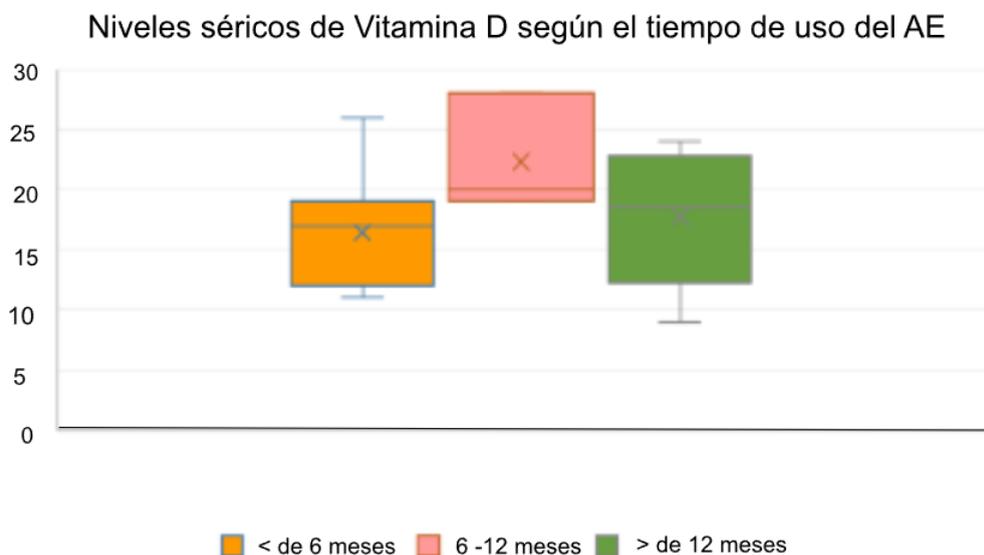
En la gráfica 3 se muestra cómo se distribuyen los niveles de vitamina D hallados en relación con el tipo de AE que se utiliza.

Gráfica 3. Niveles de vitamina D en relación con el tipo de AE que se utiliza



En la gráfica 4 se muestra la distribución de la dosificación de la Vitamina D según el tiempo del uso del AE.

Gráfica 4. Distribución de la dosificación de la Vitamina D según el tiempo del uso del AE.



DISCUSIÓN

Esta investigación contribuye al conocimiento del perfil de prescripción de vitamina D y la frecuencia de hipovitaminosis D en pacientes que reciben AE. Existen escasos antecedentes de investigaciones similares en Uruguay y en la región, por lo que estos resultados son de interés y podrán aportar al desarrollo de futuros estudios en esta línea. Sin embargo presenta limitaciones metodológicas que son importantes tener en cuenta a la hora de la interpretación de los resultados. Entre ellos se destaca: una muestra pequeña seleccionada de forma no aleatoria, con pacientes hospitalizados en un mismo centro de salud con características demográficas similares. Otro de los aspectos a tener en cuenta es que la fase de recolección de datos de este estudio se realizó en tres meses dado los tiempos estipulados en el curso de Metodología Científica en el cual se enmarca.

Uno de los resultados más relevantes de esta investigación se trata de que ningún niño o adolescente que recibía AE tenía la dosificación de vitamina D en los últimos 6 meses, sumado a que todos a los que se les dosificó durante esta investigación mostraron valores por debajo de los límites considerados normales. En este estudio, no se logró dosificar a todos los incluidos dado que al ser realizado por estudiantes la indicación de la extracción de la muestra sanguínea dependía del equipo tratante. A pesar de los múltiples esfuerzos realizados por el equipo de investigación, los médicos tratantes no tenían incorporado esta práctica en su proceso asistencial, por lo que en muchas oportunidades esto llevó a que no se realizara. Esta situación deja visible que la dosificación de vitamina D en pacientes que reciben de forma crónica antiépilépticos no es una conducta sistematizada ni regular en nuestro medio, quizás contribuido por la no inclusión de esta práctica en las Pautas Nacionales.

Otro de los problemas detectados, es que tampoco los pacientes con AE se suplementan de manera adecuada con vitamina D como lo indica la Pauta Nacional y esta decisión no parece estar supeditada a la dosificación previa dado que ninguno la tenía solicitada.

En todas las mediciones realizadas en el contexto de esta investigación se constató una hipovitaminosis, registrando niveles, incluso, de deficiencia severa en uno de los casos. La alta prevalencia global de déficit de vitamina D ya fue descrita como un problema en nuestro país

en un estudio realizado en el 2017, pero no se logró demostrar una relación estadísticamente significativa asociada a la exposición AE (10).

Los resultados obtenidos en investigaciones de países de la región, Brasil (16) y Colombia (13), se describe una prevalencia de deficiencia de vitamina D menor a lo descrito en nuestro país, manteniéndose igualmente cercana al 50%. En estos países existe una mayor exposición solar debido a las características climáticas de la región, lo que se tuvo en cuenta a la hora de describir los resultados por parte de los investigadores. Los resultados de los estudios en países asiáticos (12, 14, 15) son similares a los anteriormente mencionados. A pesar de las diferentes situaciones climáticas y demográficas de los países donde se realizaron los citados estudios, en todos se describen altas prevalencias de déficit de vitamina D manteniendo como factor común el uso de AE.

La presente investigación permitió profundizar sobre el problema de la prescripción de vitamina D y la frecuencia de hipovitaminosis que se esbozó en los resultados de un estudio realizado en el CHPR en el año 2020. (17). En dicha investigación se informó una frecuencia de 16% de suplementación de vitamina D asociada al uso de AE, no se ahondó en saber si la suplementación era a dosis adecuadas, tal y como se realizó en el presente estudio. Es así que, los resultados de la presente investigación muestran que la prescripción de vitamina D a dosis adecuadas sigue siendo un problema, ya que en la mayoría de los casos suplementados la dosis era menor a la indicada. Se debería sensibilizar a todo el personal de la salud en la importancia de la correcta suplementación de esta vitamina en estos pacientes. También podría guiarse por el nivel de vitamina D plasmática en caso de dosificarla.

Este estudio aporta datos de interés en relación a la frecuencia de hipovitaminosis D y determinadas variables de la prescripción de esta vitamina en relación con el uso de AE. A pesar que este estudio, por las limitaciones explicadas, no permite asegurar asociaciones entre la hipovitaminosis D y el tipo de AE utilizado ni con los factores de riesgo descritos en la literatura, se observó altos niveles de deficiencia en aquellos pacientes con el uso de fármacos inductores de las enzimas implicadas en el metabolismo de la vitamina, así como con la pubertad. En relación a la asociación en el tiempo y la hipovitaminosis, en este trabajo no se mostraron diferencias significativas entre las medias, seguramente por el escaso número de pacientes incluidos. Los resultados de este estudio coinciden con otros, apreciando mayor frecuencia de hipovitaminosis en púberes y pacientes con parálisis cerebral (12).

Una de las utilidades que se le puede atribuir a los resultados de esta investigación están relacionados a la importancia de generar a futuro intervenciones que fomenten el uso correcto de suplementación de vitamina D en la población objetivo, concientizando acerca de la importancia de esta acción y la dosificación de esta vitamina por parte de los equipos de salud tratantes. Además, estos resultados y las prácticas que se pudieron detectar permiten pensar en la necesidad de rever la pauta nacional vigente en cuanto a la solicitud de la dosificación de vitamina D.

CONCLUSIÓN

En todos los pacientes que se le solicitó dosificación de vitamina D se encontraron niveles debajo de la normalidad. Se encontraron una proporción importante de pacientes sin suplementación o con dosis por debajo de lo indicado en las pautas nacionales. Es importante continuar investigando y protocolizando estos aspectos.

AGRADECIMIENTOS

El equipo de investigadoras desea expresar su profundo agradecimiento al Centro Hospitalario Pereira Rossell y a la Clínica Pediátrica C, que contribuyeron de manera significativa a la realización de esta monografía.

Reconocer el apoyo brindado por los residentes, profesores y orientadores, quienes compartieron sus conocimientos y proporcionaron valiosas sugerencias que enriquecieron la investigación.

Una mención especial al personal de salud de la institución, quienes facilitaron el acceso a recursos fundamentales para esta investigación.

Por último, un gran agradecimiento a todos los participantes del estudio, cuya colaboración fue esencial para llevar a cabo la recopilación de datos.

En conjunto, todas estas contribuciones han sido esenciales para la culminación de este trabajo, y las investigadoras están sinceramente agradecidas por el apoyo recibido.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) *Atención pediátrica: Normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención*. 9na edición. Oficina del Libro - FEFMUR, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay, 2020.
- (2) Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chemistry & Biology*. 20 de marzo de 2014;21(3):319-29.
- (3) “Boletín farmacológico” Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay, 2017.
- (4) Directrices revisadas (2021) de la Academia India de Pediatría sobre la prevención y el tratamiento de la deficiencia de vitamina D y el raquitismo
- (5) J.A. Armijo y J.L. Herranz. Capítulo 29: fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes En: Florez, J. *Farmacología Humana*. 6ta edición, 2014. Pág: 476-500
- (6) Guerrini R. *Epilepsy in children*. *Lancet*. 11 de febrero de 2006;367(9509):499-524.
- (7) Yacubian EMT, Contreras-Caicedo G, Ríos-Pohl L. Tratamiento farmacológico de las epilepsias. *Leitura médica Ltda*. San Pablo, Brasil. 2014
- (8) De Santis A, Catenaccio V, Speranza N, Ayudante B, De Farmacología D, Asistente P, et al. *Hipovitaminosis D y antiepilépticos: revisión de la evidencia y recomendaciones*. *Rev Med Urug (Montev)* [Internet]. 2019.
- (9) Misty D. Smith, Cameron S. Metcalf, Karen S. Wilcox. Capítulo 17: Farmacoterapia de la epilepsia. En: Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13ma edición. McGraw Hill interamericana, México. 2019. Pág: 303-326.
- (10) Catenaccio V, Xavier S, Santis AD, Speranza N, Bálamo A, Galarraga F, et al. Hipovitaminosis D en niños y adultos en un prestador de salud del Uruguay y su relación con el uso de antiepilépticos. *Revista Médica del Uruguay*. 18 de mayo de 2021;37(2):e37203-e37203.
- (11) Institute of Medicine of the National Academies. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington: National Academic Press, 2010.
- (12) Baek JH, Seo YH, Kim GH, Kim MK, Eun BL. *Niveles de vitamina D en niños y adolescentes con tratamiento farmacológico antiepiléptico*. *Yonsei Med J*. 2014 marzo;55(2):417-421

- (13) Duarte-Donneys LM, Ramírez JJ, Cornejo JW, Suárez-Brochero Óscar F, Rojas-Cerón CA. *Déficit de vitamina D en niños y adolescentes que reciben tratamiento antiepiléptico: estudio descriptivo*. Méd.UIS [Internet]. 28 de mayo de 2022 [citado 10 de mayo de 2023];35(1):71-9.
- (14) Likasitthananon N, Nabangchang C, Simasathien T, Vichutavate S, Phatarakijirund V, Suwanpakdee P. *Hipovitaminosis D y factores de riesgo en niños con epilepsia pediátrica*. BMC Pediatría. 2 de octubre de 2021; 21 (1): 432. doi: 10.1186/s12887-021-02906-7. PMID: 34600517; PMCID: PMC8487104.
- (15) Mishra S, Mishra D, Mahajan B, Mantan M, Khan AM. *Effect of Daily Vitamin D Supplementation on Serum Vitamin D Levels in Children with Epilepsy Receiving Sodium Valproate Monotherapy: A Randomized, Controlled Trial*. Indian J Pediatr. 1 de mayo de 2023;90(5):450-6.
- (16) Junges C, Machado TD, Nunes Filho PRS, Riesgo R, Mello ED de. *Vitamin D deficiency in pediatric patients using antiepileptic drugs: systematic review with meta-analysis*. J Pediatr (Rio J) [Internet]. 2020;96(5):559–68. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755719302487>
- (17) Rotunno F, Casuriaga A, Harley T, Zunino C, Giachetto G. *Uso de antiepilépticos en niños hospitalizados en el hospital pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell*. Arch Pediatr Urug, 2023; 94 (2): (en prensa).

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE INFORMACIÓN

INFORMACIÓN

Título de la investigación: Frecuencia de hipovitaminosis D en pacientes menores de 15 años con indicación de tratamiento crónico de antiepilépticos. Hospital Pediátrico-Centro Hospitalario Pereira Rossell, período Julio - Agosto de 2023.

Investigadoras: Cabrera, Agustina; Golly, Dayana; Gutierrez, Aldana; Ibarra, Estephania; Maeso, Natalia; Moraes, Malena .

Tutores: Prof. Adj. Dra. Ana Laura Casuriaga, Prof. Adj. Dr. Carlos Zunino, Prof. Dr. Gustavo Giachetto.

Institución: Hospital Pediátrico Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR).

Información:

Los antiepilépticos son medicamentos que se utilizan frecuentemente en niños, su uso a largo plazo se ha relacionado con la disminución de vitamina D. Este estudio busca conocer cuántos pacientes tienen deficiencia de vitamina D y cuantos tienen la indicación previa de recibirla.

Por recibir tratamiento antiepiléptico invitamos al niño/a/adolescente a participar de esta investigación, que se va a desarrollar por parte de estudiantes de medicina de 6to año.

Revisaremos en la historia clínica el motivo y forma de indicación de el/los medicamentos. Se le harán preguntas para conocer otras causas que disminuyen los niveles de vitamina D. Si el niño/a/ adolescente no las puede contestar se las realizará a los cuidadores.

Si al paciente no se le ha medido la vitamina D en sangre recientemente, se le medirá mediante una muestra de sangre venosa, extraída para ese fin o agregada a otros estudios solicitados por el médico tratante, se priorizará en todos los casos la segunda opción, recordando que el único método actualmente disponible para acceder a la dosificación de vitamina D es mediante el análisis de sangre y que la técnica de extracción será llevada a cabo en todos los casos por personal de enfermería calificado.

La investigación no tendrá ningún beneficio individual para el niño, niña o adolescente. Tampoco tendrá riesgos físicos, sociales, ni emocionales. No se realizarán cambios en el tratamiento del paciente durante la investigación. Se podrá retirar de la investigación en

cualquier momento, en que lo desee, sin explicación de la causa, esto no le ocasionará ningún perjuicio patrimonial, ni moral y no afectará en ningún tipo de atención médica que pueda llegar a recibir en el futuro.

Su participación en este estudio no será remunerada ni compensada de forma económica. Todos los datos aportados por el paciente serán confidenciales y no será revelada la identidad de los mismos de acuerdo con la normativa vigente en la materia (ley N°19286 de Aprobación del Código de Ética Médica).

Ante dudas y/o consultas podrá comunicarse al número telefónico 27091443 o vía mail a info@pediatric.com.uy - Clínica Pediátrica "C" Prof. Dr. Gustavo Giachetto.

ANEXO 2

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO SUBROGADO

..... cuidador/a del paciente
..... afirmó que me explicaron la información, leí, comprendí, pude realizar las preguntas necesarias, fueron respondidas y recibí una copia de este documento. Autorizo que se revise la historia clínica del paciente, se hagan las preguntas correspondientes, se realice la medición de vitamina D en sangre venosa en una muestra extraída para ese fin o agregada a otros estudios solicitados por el médico tratante y se utilicen los datos obtenidos para fines exclusivamente académicos.

Firma del cuidador/a

Firma de

investigador/a.....

Fecha.....

ANEXO 3

ASENTIMIENTO PARA NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES.

Somos estudiantes de Medicina y estamos haciendo una investigación. Queremos saber qué remedios tomas y además saber cuánta vitamina D hay en tu sangre.

Para eso tenemos que mirar tu historia clínica para sacar datos, hacerte preguntas y estudiar tu sangre. Si ya tenes que sacarte sangre por otra cosa, aprovecharemos ese momento para no hacerlo otra vez.

¿Estás de acuerdo?

SÍ NO

ANEXO 4

PLANILLA FORMULARIO PARA LA ENTREVISTA DE LOS PARTICIPANTES Y SUS CUIDADORES.

Nombre	Sexo	Edad	C.I	Sala/Cama	AE	Motivo de uso	Tiempo de uso	Vit D	Tiempo y dosis VitD	Dosificación previa	FR
								SI NO		SI NO N/S	SI NO
								SI NO		SI NO N/S	SI NO
								SI NO		SI NO N/S	SI NO
								SI NO		SI NO N/S	SI NO
								SI NO		SI NO N/S	SI NO
								SI NO		SI NO N/S	SI NO
								SI NO		SI NO N/S	SI NO
								SI NO		SI NO N/S	SI NO
								SI NO		SI NO N/S	SI NO
								SI NO		SI NO N/S	SI NO

FACTORES DE RIESGO (FR): raza negra, uso de fármacos antituberculosos, terapia con dieta cetogénica, enfermedades malabsortivas (Ej: celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal), insuficiencia renal crónica, obesidad, desnutrición, parálisis cerebral y pubertad (sexo femenino de 10 a 14 año y sexo masculino de 12 a 16 años según la OMS).