



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD
DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

**“COMPARACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN
PACIENTES CON TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN E
HIPERACTIVIDAD Y TRASTORNOS DE APRENDIZAJE”**

SUSANA YOLANDA VÁSQUEZ SALINAS

ASESOR
DR. ANTONIO BRAVO ORO

CO – ASESORES
DR. HÉCTOR GERARDO HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
DR. FRANCISCO GOLDARACENA OROZCO
DR. JORGE LUIS GARCÍA RAMÍREZ

Marzo 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
SUBESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

TÍTULO DE TESIS
“COMPARACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES CON
TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD Y
TRASTORNOS DE APRENDIZAJE”

PRESENTA
SUSANA YOLANDA VÁSQUEZ SALINAS

ASESORES	
<p>Dr. Antonio Bravo Oro <i>Director de tesis</i> Adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.</p>	
<p>Dr. Héctor Gerardo Hernández Rodríguez <i>Asesor Metodológico</i> Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.</p>	
<p>Dr. Francisco Goldaracena Orozco <i>Asesor Clínico</i> Adscrito al Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.</p>	
<p>Dr. Jorge Luis García Ramírez <i>Director clínico</i> Adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.</p>	

SINODALES	
Dr. José René Andrade García Adscrito al Servicio de Pediatría, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.	
Dr. Abel Salazar Martínez Adscrito al Servicio de Pediatría, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.	
Dra. Luz Elena Cordero Juárez Adscrita al Servicio de Pediatría, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.	

M. en C. Ma. Del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.	
Dr. Jorge Luis García Ramírez Coordinador del Posgrado de Neurología Pediátrica, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.	
Dr. José Silvano Medrano Rodríguez Jefe de la División de Pediatría, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.	

RESUMEN

Introducción:

La vitamina D es una vitamina liposoluble involucrada principalmente en la homeostasis del calcio y el fósforo, además de ser precursora hormonal.

La exposición a la luz solar o la ingesta de vitamina D incrementan los niveles en el suero de 25-hidroxivitamina D (25-OH-D), ésta constituye la principal forma de vitamina D circulante y por lo tanto es el mejor indicador de los niveles de esta vitamina.

Estudios recientes han demostrado que la vitamina D es esencial para el desarrollo cerebral.

El trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se caracteriza por inatención, hiperactividad y/o impulsividad. Recientemente se ha sugerido la deficiencia de vitaminas, particularmente la vitamina D, como un factor para su etiología.

Los trastornos de aprendizaje (TA) se definen como la dificultad en el aprendizaje y en la utilización de las aptitudes académicas. El origen biológico de estos trastornos incluye una interacción de factores genéticos, epigenéticos y ambientales que afectan a la capacidad del cerebro para percibir o procesar información. Una de las estructuras anatómicas involucradas en los procesos de aprendizaje y memoria es el hipocampo y debido a que se ha demostrado que en esta estructura cerebral se encuentra una gran cantidad de receptores de vitamina D, consideramos necesario determinar la asociación de los trastornos de aprendizaje y los niveles séricos de vitamina D.

Objetivo general: comparar los niveles séricos de vitamina D en pacientes con trastornos de aprendizaje y trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

Métodos: se incluyeron 63 pacientes que asistieron a consulta de Neurología Pediátrica del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto”, los cuales se dividieron en 3 grupos: trastornos de aprendizaje, TDAH y sin trastornos neurológicos (controles).



Resultados: encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.00001$) entre los pacientes con TA/TDAH y los controles, teniendo éstos últimos el mayor porcentaje de insuficiencia/deficiencia de vitamina D.

Conclusiones: a pesar de los diversos estudios que establecen una deficiencia de vitamina D en pacientes con TDAH, nuestros resultados se asemejan al estudio de Reinher, en el cual no se establece esta relación, así como en pacientes con TA.



DEDICATORIAS

A mi esposo, Eduardo y a mis hijos, Josué y el (o la) bebé que llegará a completar nuestra familia, este esfuerzo fue y seguirá siendo por y para ustedes. Los amo.

A mis padres, gracias por su amor y por brindarme todo lo necesario para que pudiera llegar a este momento tanto en lo personal como en lo profesional.

A mis hermanos y sobrinos.

A mis abuelos, tíos y primos.



AGRADECIMIENTOS

A mis asesores y maestros: el Dr. Jorge Luis García Ramírez y el Dr. Antonio Bravo Oro, por la oportunidad que me brindaron para poder realizar esta subespecialidad, por todo su apoyo durante la realización de este trabajo y estos dos años en general, por sus enseñanzas y consejos, más allá de la neurología, por ser un ejemplo de lo que significa ser un buen médico, y sobretodo una buena persona.

A mis co-asesores: Dr. Héctor Hernández y Dr. Francisco Goldaracena, por su apoyo desde el punto de vista metodológico y endocrinológico.

A los médicos que contribuyeron a mi formación como subespecialista: Dra. Cristina González, Dra. Adriana Martínez, Dr. Alejandro Orozco, Dr. Guillermo Reyes, Dra. Claudia Peña, Dr. Manuel Sandoval, Dr. César Sánchez, Dra. María Inés Fraire, Dr. Luis Mendoza, Dra. Susana Juárez, Dra. Martha Rubio, cada uno dejó una huella en mi conocimiento y en mi persona.

A los QFB del laboratorio del Hospital Central, quienes nos apoyaron con la toma, recepción y procesamiento de las muestras, especialmente a la QFB Verónica Armenta.

A mis sinodales: Dr. René Andrade, Dr. Abel Salazar y Dra. Luz Elena Cordero, desde que los conozco me han regalado un poco de su conocimiento y su apoyo.

A Gaby, la vida nos llevó a ambas por caminos distintos con el propósito de coincidir en el tiempo y lugar adecuados. Gracias por enseñarme tanto y por ser mi amiga antes de todo. A Ingrid y Bere, gracias por su compañerismo y amistad.

A Eve, por estar y permanecer, aunque sea a distancia.

A Eduardo, por ser mi cómplice desde hace casi seis años y mi principal apoyo en los últimos dos. Gracias por alentarme cada día a ser mejor médico, mejor persona, mejor esposa y mejor mamá. Gracias por tu amor incondicional.

A mis hijos, por ser mi motor día a día.

A Dios, por regalarme tanto.



ÍNDICE

RESUMEN	II
DEDICATORIAS	IV
AGRADECIMIENTOS	V
1. ANTECEDENTES.....	1
2. JUSTIFICACIÓN.....	11
3. HIPÓTESIS.....	12
4. OBJETIVOS.....	13
5. SUJETOS Y MÉTODOS.....	13
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
7. ÉTICA.....	15
8. RESULTADOS.....	16
9. DISCUSIÓN.....	19
10. LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN	20
11. CONCLUSIONES	20
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
13. ANEXOS.....	23



ÍNDICE DE CUADROS, TABLAS Y GRÁFICOS

Cuadro 1. Criterios diagnósticos TDAH.....	2
Cuadro 2. Criterios diagnósticos Trastornos de aprendizaje.....	9
Tabla 1. Variables.....	13
Tabla 2. Características de pacientes y niveles de Vitamina D en cada grupo.....	17
Gráfico 1. Distribución ordenada de valores de Vitamina D, según diagnóstico....	17
Tabla 3. Distribución porcentual de Valores de Vitamina D, según diagnóstico....	18
Gráfico 2. Distribución porcentual de Valores de Vitamina D, según diagnóstico..	18

1. ANTECEDENTES

Vitamina D

La vitamina D es una prohormona compleja con innumerables acciones en diferentes sistemas fisiológicos, la principal de ellas es su participación en la homeostasis del calcio y el fósforo. Su forma activa, 1,25-dihidroxicolecalciferol o 1,25-dihidroxitamina D₃ actúa por efecto endocrino, autocrino y paracrino y juega un papel importante al estimular o suprimir la expresión de más de 900 genes (en más de 36 tipos celulares), unida a proteínas del receptor de vitamina D (VDR).¹

La vitamina D₃ (colecalfiferol) se obtiene de dos fuentes básicas: la producción endógena por conversión fotoquímica a partir de 7-dehidrocolesterol en la epidermis (90%) y la dieta (10%).^{2,3}

La síntesis endógena se induce por la exposición de la piel a los rayos UVB de la luz solar (290nm a 315nm), que general conversión fotolítica del 7-dehidrocolesterol a previtamina D₃, lo cual es seguido por isomerización térmica no enzimática a vitamina D₃, posteriormente entra en la circulación y es transportado al hígado por la proteína de unión a vitamina D (y en menor medida por la albúmina). En los hepatocitos, la vitamina D es hidroxilada por varias enzimas hepáticas con función de citocromo P450 (principalmente CYP2R1, ya que se ha encontrado que los pacientes homocigotos para mutaciones en este gen presentan signos clínicos y bioquímicos de deficiencia de vitamina D) para formar 25-hidroxitamina D₃ (calcidiol o hidroxicolecalciferol).^{4,5} (Figura 1)

La segunda vía de adquisición es por la ingesta en los alimentos de ergocalciferol (origen vegetal) y colecalfiferol (origen animal) y requieren de sales biliares para absorberse en el intestino delgado (hasta 80% en yeyuno).⁶

La exposición a la luz solar o la ingesta de vitamina D incrementan los niveles en el suero de 25-hidroxitamina D₃, ésta constituye la principal forma de vitamina D circulante y por lo tanto es el mejor indicador de los niveles de esta vitamina.⁷ La 25-hidroxitamina D₃ es transportada por la proteína de unión a vitamina D (DBP) hacia el riñón, para completar su proceso de activación en el túbulo proximal, donde la enzima mitocondrial 25-hidroxitamina D-1 α -hidroxilasa (también conocida como CYP27B1) cataliza una segunda hidroxilación en el carbono 1 del anillo A, que convierte a la 25-hidroxitamina D en 1,25-hidroxitamina D₃ (calcitriol), que es la forma hormonalmente activa de la vitamina D y responsable de la mayoría de sus efectos biológicos.⁶ La enzima 25-hidroxitamina D-1 α -hidroxilasa también se expresa en tejidos extrarrenales como placenta, monocitos, macrófagos, próstata,

mama, colon, corazón, pulmón, cerebro, queratinocitos, células beta pancreáticas y células paratiroides.⁸ La producción de 1,25-hidroxivitamina D₃ en los riñones es regulada por varios factores, incluyendo el fósforo, calcio, hormona paratiroidea (PTH), el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23), y la propia 1,25-

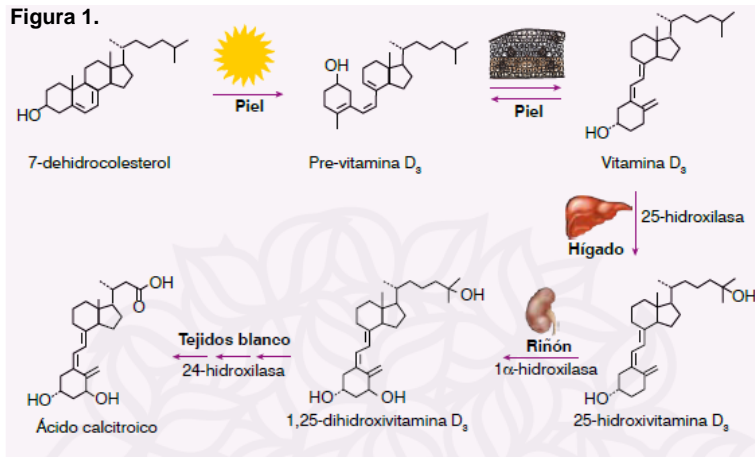


Figura 1. Síntesis y metabolismo de la vitamina D₃. Durante la exposición a la luz ultravioleta B (UVB), el 7-dehidrocolesterol que se encuentra en la piel es convertido a pre-vitamina D₃, y éste a su vez, es inmediatamente convertido a vitamina D₃ por un proceso dependiente de calor. La vitamina D₃ es luego transportada al hígado unida a la proteína de unión a la vitamina D (DBP), donde es convertida a 25-hidroxivitamina D₃, el metabolito que circula en mayor cantidad. La etapa de activación final, la 1α-hidroxilación ocurre principalmente, pero no exclusivamente, en el riñón donde se forma 1,25-dihidroxivitamina D₃, la forma hormonal de la vitamina D. El catabolismo se lleva a cabo por una enzima, la 24-hidroxilasa, la cual cataliza una serie de etapas de oxidación que tienen como resultado la escisión de una cadena lateral. Tomado y modificado de Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-28.

dihidroxivitamina D del suero.⁹ El riñón también puede producir 24,25-dihidroxivitamina D₃, que es un metabolito relativamente inactivo, comparado con la 1,25-dihidroxivitamina D₃. La enzima 24-hidroxilasa (inactivante) puede hidroxilar tanto la 25-hidroxivitamina D₃ como la 1,25-dihidroxivitamina D₃. Específicamente, la 24-hidroxilasa limita la cantidad de 1,25-dihidroxivitamina D₃ en los tejidos blanco, acelerando su catabolismo hacia 1,24,25-trihidroxivitamina D₃ y posteriormente a ácido calcitroico (forma inactiva), que se excreta por la orina.^{2,4} (Figura 1)

Para realizar sus múltiples funciones, la 1,25-dihidroxivitamina D₃ requiere una estricta regulación a través de una serie de procesos de retroalimentación positiva y negativa que resultan en cambios en la expresión de las enzimas hidroxilasas con el fin de aumentar o disminuir las concentraciones de 1,25hidroxivitamina D₃.¹⁰ Los niveles bajos de calcio inducen un aumento de la actividad de la 25-hidroxivitamina D-1α-hidroxilasa, la hipocalcemia es detectada por el receptor sensible al calcio (CaSR) de las células paratiroides, con lo cual se aumenta la expresión de paratohormona (PTH), ésta induce la transcripción de la enzima 25-hidroxivitamina D-1α-hidroxilasa en las células tubulares proximales del riñón, lo cual incrementa la producción de 1,25-dihidroxivitamina D₃. Para regular este ciclo, la 1,25-dihidroxivitamina D₃ estimula a la 24-hidroxilasa (que estaba previamente inhibida por los bajos niveles de calcio y por la PTH), su inducción resulta en autorregulación cuando los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D₃ requieren disminución para protegerse de la hipercalcemia.² Otras hormonas que ejercen regulación endocrina sobre la actividad de la 25-hidroxivitamina D-1α-hidroxilasa son los estrógenos, la calcitonina, la prolactina, la hormona de crecimiento y la insulina, su efecto estimula la acción de la enzima favoreciendo la producción de 1,25-dihidroxivitamina D₃.⁹ Al

corregirse la hipocalcemia, se genera una regulación a la baja del eje 1,25-dihidroxitamina D_3 -PTH, lo cual es controlado por el factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23), liberado a partir del hueso, el FGF-23 es un factor fosfatúrico que promueve la excreción renal de fosfato por disminución de su reabsorción en el túbulo proximal, la 1,25-dihidroxitamina D_3 induce la expresión de FGF-23 y éste suprime la expresión de 25-hidroxitamina D -1 α -hidroxilasa e induce la 24-hidroxilasa en el riñón, por lo tanto, inhibe la síntesis y promueve el catabolismo de la 1,25-dihidroxitamina D_3 . La mayor actividad de FGF-23 se ha asociado con trastornos perdedores de fosfato con características clínicas que incluyen hipofosfatemia, niveles bajos de 1,25-dihidroxitamina D_3 y raquitismo (osteomalacia).¹¹

La exposición a la luz solar puede proveer a la mayoría de las personas de su requerimiento entero de vitamina D. Los niños y adultos jóvenes que pasan un tiempo corto en exteriores, dos o tres veces a la semana, generalmente sintetizan toda la vitamina D que necesitan para prevenir una deficiencia.¹² Se ha estimado que unos 15 minutos de exposición solar diaria en manos, brazos y cara alrededor de las 12 pm a través de todo el año en latitudes de 25 grados (Miami, FL) y durante la primavera, verano y otoño en latitudes de 42 grados (Boston MA), pueden proveer a un individuo de piel clara con 1,000 UI de vitamina D.¹³

Recientemente se ha demostrado que la vitamina D es esencial para el desarrollo cerebral, especialmente en el periodo prenatal y neonatal temprano, ya que estimula la proliferación celular, diferenciación, neurotransmisión y plasticidad en el sistema nervioso central (SNC), además de tener efectos neurotróficos y neuroprotectores.¹ El VDR y la enzima 1 α -hidroxilasa (responsable de la formación de la forma activa de la vitamina D) se encuentran ampliamente distribuidos en el SNC, sobre todo en las neuronas de la sustancia negra, hipocampo, hipotálamo, corteza prefrontal y giro cingulado.¹⁴

La hipovitaminosis D o deficiencia de vitamina D puede resultar de una ingesta inadecuada, exposición a luz solar deficiente, alteraciones que reducen la absorción de vitamina D o condiciones que alteran su conversión en metabolitos activos. La edad juega un papel importante en el riesgo de desarrollar hipovitaminosis D. Al nacimiento, los niveles de vitamina D dependen en su mayoría de los niveles maternos, se ha demostrado en diferentes estudios que los niveles bajos de vitamina D durante el embarazo se asocian principalmente a peso bajo para edad gestacional y nacimientos pretérmino. Los recién nacidos prematuros dependen substancialmente de la vitamina D exógena, ya que no reciben una exposición adecuada a rayos UV-B durante su hospitalización y a su egreso. Durante la infancia y adolescencia, la hipovitaminosis D es principalmente consecuencia de una dieta

no balanceada, aún en países desarrollados. Durante los primeros años de vida, la lactancia materna exclusiva, sin una adecuada exposición solar es un factor de riesgo importante, mientras que en la adolescencia, el consumo frecuente de comida rápida y comida “chatarra” es un factor muy relevante. La obesidad es otro factor importante para desarrollar hipovitaminosis D, el secuestro de vitamina D dentro del tejido adiposo o la capacidad aumentada de su almacenamiento en el tejido adiposo en niños obesos previene la liberación adecuada de vitamina D, resultando en deficiencia de esta vitamina. Las enfermedades que interfieren con el metabolismo de la vitamina D, tales como falla renal o hepática severa, así como enfermedades que interfieren con la absorción de grasas (enfermedad celíaca, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto, pacientes con gastrostomía o incluso las alergias alimentarias) también aumentan el riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina D. Un factor de riesgo que ha aumentado considerablemente en los últimos años es el sedentarismo, debido principalmente a un aumento en el tiempo que pasan los niños frente a las pantallas (televisión y videojuegos), esto reduce el tiempo que pasan en el exterior y por lo tanto la exposición solar, y por otro lado, incrementa el riesgo de obesidad al no realizar actividad física. El uso crónico de algunos medicamentos (fenitoína, carbamazepina, glucocorticoides sistémicos y antifúngicos) puede interferir en la vías metabólicas de la vitamina D). Finalmente, algunos factores genéticos también pueden contribuir a incrementar el riesgo de hipovitaminosis D, tales como los polimorfismos del gen VDR, localizado en el cromosoma 12q13-14 y dos polimorfismos en el gen VDBP, localizado en el cromosoma 4q12-13.¹⁵

Existe una gran cantidad de estudios que han investigado la hipovitaminosis D y raquitismo en niños, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. En Canadá, por ejemplo, se reportó una incidencia de 2.9/100 000 en niños de 0 a 18 años, en el Reino Unido se encontró una incidencia de 7.5/ 100 000/año en niños de 0 a 5 años, con la mayor incidencia en niños de ascendencia africana.¹⁵ En América Latina, se ha reportado prevalencia con muestras no representativas, en Colombia del 10-12%, en Brasil 9% y en Chile hasta 64% en preescolares de zonas australes. En México, los estudios demuestran una prevalencia de 54% y 28% de déficit/insuficiencia en preescolares y escolares, respectivamente.¹⁶

Los niveles de vitamina D se establecen mediante la medición de la concentración sérica de la 25-OH-vitamina D (25-OH-D), debido a su larga vida media (2-3 semanas), niveles circulantes abundantes y poca afectación por la paratohormona. Los niveles normales y anormales se han clasificado por diversas sociedades e institutos. La Academia Americana de Pediatría (AAP) los clasifica de la siguiente

forma: deficiencia severa: <5ng/mL, deficiencia: 5-15ng/mL, insuficiencia: 16-20ng/mL, suficiencia: 21-100ng/mL, exceso: 101-150ng/mL, intoxicación: >150ng/mL.¹⁵

En 2011, el Comité del Instituto de Medicina (IOM) estableció que los niveles séricos mayores a 16ng/mL cubren los requerimientos de la mitad de la población y los niveles mayores a 20ng/mL en el 100%, por otro lado, los niveles mayores a 50ng/mL pueden producir efectos adversos.¹⁵

Recientemente, el “Consenso Global de Recomendaciones para Prevención y Manejo de Raquitismo” clasificó los niveles de la siguiente forma: suficiencia: >20ng/mL, insuficiencia: 12-20ng/mL, deficiencia: <12ng/mL, toxicidad: >100ng/mL (con hipercalcemia, hipercalciuria y supresión de paratohormona).¹⁵

En México, la clasificación de la “Guía de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Raquitismo Carencial”, actualizada en 2019, se basa en la del “Consenso Global de Recomendaciones para Prevención y Manejo de Raquitismo”, y agrega dos subgrupos dentro del grupo de suficiencia: concentración óptima (suficiencia) 1) niños y adolescentes: 20-60ng/mL, 2) adultos y ancianos: 30-80ng/mL; concentración subóptima: 12-20ng/mL; deficiencia: <12ng/mL, concentraciones tóxicas: >100ng/mL.¹⁷

El tamizaje para hipovitaminosis D sólo se recomienda actualmente en pacientes pediátricos con factores de riesgo establecidos, particularmente en cuatro situaciones: a) presencia de sintomatología no específica (retraso psicomotor, irritabilidad inusual y retraso en crecimiento), b) lactantes de piel oscura que vivan en altas latitudes durante invierno y verano, c) niños bajo tratamiento crónico con anticonvulsivantes o glucocorticoides, y d) niños afectados por enfermedades crónicas asociadas a malabsorción o maldigestión. También se recomienda en niños con fracturas frecuentes y evidencia de densidad mineral ósea disminuida.¹⁵

Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad

El trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo, caracterizado por inatención y/o hiperactividad y/o impulsividad, el cual afecta al 2-9% de todos los niños y adolescentes.¹⁴ Es una entidad de presentación mundial, poliétnica y es más frecuente en el sexo masculino con una proporción de 2:1 en niños y 1.6:1 en adultos, el sexo femenino tiene mayor tendencia a presentar principalmente rasgos de inatención. La etiología es multifactorial, los factores de riesgo asociados son:¹⁸

- Temperamentales: menor inhibición conductual, mayores esfuerzos por controlarse, emotividad negativa y elevada búsqueda de novedades.

- Ambientales: peso al nacer menor a 1500gr, maltrato infantil, negligencia, estancia en múltiples casas de acogida, exposición a plomo, infecciones del SNC, exposición a alcohol durante la vida intrauterina.
- Genéticos y fisiológicos: es más frecuente entre los familiares biológicos de primer grado de los individuos con TDAH, pero no se han identificado genes específicos causales. Deben considerarse las discapacidades visuales y auditivas, alteraciones metabólicas, trastornos del sueño, deficiencias nutritivas y la epilepsia.

Diferentes estudios han mostrado el factor genético en las vías dopaminérgicas y serotoninérgicas, considerándose la principal fisiopatología del TDAH.

Es de suma importancia su diagnóstico oportuno, ya que representa un impacto de salud pública. Las manifestaciones clínicas están presentes en forma continua aunque variable, es la causa más común de bajo rendimiento escolar y produce frecuentemente problemas sociales, familiares e inestabilidad laboral. Los síntomas de TDAH persisten en la adolescencia y adultez en alrededor de 60% de los pacientes.

Los criterios diagnósticos descritos en el “Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales” (DSM-5) se mencionan en el cuadro 1.¹⁸

Cuadro 1. TDAH – Criterios Diagnósticos.

- | |
|---|
| <p>A. Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo, que se caracteriza por:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Inatención: seis o más de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales (a partir de los 17 años de edad, se requiere un mínimo de 5 síntomas): : <ol style="list-style-type: none">a. Con frecuencia falla en prestar atención a detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades.b. Con frecuencia tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas.c. Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla directamente.d. Con frecuencia no sigue instrucciones y no termina tareas escolares, quehaceres o deberes laborales.e. Con frecuencia tiene dificultad para organizar tareas y actividades.f. Con frecuencia evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido.g. Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades. |
|---|

- h. Con frecuencia se distrae con facilidad por estímulos externos.
 - i. Con frecuencia olvida las actividades cotidianas.
2. Hiperactividad e impulsividad: seis o más de los siguientes síntomas que se hayan mantenido durante al menos 6 meses, en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afectan directamente a las actividades sociales y académicas/laborales (a partir de los 17 años de edad, se requiere un mínimo de 5 síntomas):
- a. Con frecuencia juguetea o golpea las manos o los pies o se retuerce en el asiento.
 - b. Con frecuencia se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado.
 - c. Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado (en adolescentes puede limitarse a estar inquieto).
 - d. Con frecuencia es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas.
 - e. Con frecuencia está “ocupado”, actuando como si “lo impulsara un motor”.
 - f. Con frecuencia habla excesivamente.
 - g. Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta, termina las frases de otros o no respeta el turno de conversación.
 - h. Con frecuencia le es difícil esperar su turno.
 - i. Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye en conversaciones, juegos o actividades.
- B. Algunos síntomas estaban presentes antes de los 12 años de edad.
- C. Varios síntomas están presentes en dos o más contextos.
- D. Existen pruebas claras de que los síntomas interfieren con el funcionamiento social, académico o laboral, o reducen la calidad de los mismos.
- E. Los síntomas no se producen durante el curso de la esquizofrenia o de otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental.
- *Deben especificarse si:
- Presentación combinada: se cumplen criterios A1 y A2 durante los últimos 6 meses.
 - Presentación predominante con falta de atención: se cumple el criterio A1, pero no el A2 durante los últimos 6 meses.
 - Presentación predominante hiperactiva e impulsiva: se cumple el criterio A2, pero no el A1 durante los últimos 6 meses.
- *Debe especificarse si se encuentra en remisión parcial: cuando previamente se cumplían todos los criterios, no todos se han cumplido en los últimos 6 meses, pero los síntomas siguen deteriorando el funcionamiento social, académico o laboral.
- * Debe especificarse la gravedad actual:

- Leve: pocos o ningún síntoma están presentes más que los necesarios para el diagnóstico y éstos sólo producen deterioro mínimo del funcionamiento social o laboral.
- Moderado: síntomas o deterioros funcionales presentes entre “leve” y “grave”.
- Grave: presencia de muchos síntomas aparte de los necesarios para el diagnóstico, o de varios síntomas particularmente graves, o los síntomas producen deterioro notable del funcionamiento social o laboral.

En la etapa preescolar la principal manifestación es la hiperactividad, mientras que la inatención llega a ser más marcada durante la escuela primaria, durante la adolescencia la hiperactividad puede limitarse a inquietud o impaciencia.¹⁸

Entre las características asociadas pueden incluirse la baja tolerancia a la frustración, la irritabilidad y la labilidad emocional.¹⁸

Como ya se mencionó, el TDAH se puede asociar a bajo rendimiento escolar y rechazo social, los niños tienen significativamente más probabilidades de desarrollar un trastorno de conducta en la adolescencia y un trastorno de la personalidad antisocial en la edad adulta, en consecuencia, pueden aumentar las posibilidades de los trastornos por consumo de sustancias. Los pacientes con TDAH tienen más probabilidades de sufrir lesiones por accidentes y pueden tener un riesgo elevado de obesidad.¹⁸

El diagnóstico es clínico, no existen estudios neurofisiológicos, neuroradiológicos ni biomarcadores séricos para su diagnóstico, pero existen herramientas neuropsicológicas que ayudan a confirmarlo. Recientemente se ha sugerido la deficiencia de diferentes vitaminas y minerales, particularmente la vitamina D en pacientes con TDAH.^{1,19,20}

El tratamiento incluye medidas no farmacológicas y farmacológicas. Las no farmacológicas incluyen: un ambiente en el salón de clases con mínimas distracciones, asiento frente al profesor, realizar listas de actividades o tareas y en casa, un espacio con un escritorio utilizado solamente para tareas. El tratamiento farmacológico incluye fármacos estimulantes, antidepresivos tricíclicos, agonistas alfa-adrenérgicos y recientemente, suplementos vitamínicos (vitamina D).²¹

Trastornos de Aprendizaje

Los trastornos de aprendizaje (TA) se definen como la dificultad en el aprendizaje y en la utilización de las aptitudes académicas. El DSM-5 los clasifica dentro de los trastornos del neurodesarrollo. Su prevalencia es del 5 al 15% en los niños de edad escolar, en adultos es aproximadamente del 4%. El origen biológico de estos trastornos incluye una interacción de factores genéticos, epigenéticos y ambientales

que afectan a la capacidad del cerebro para percibir o procesar información, verbal o no verbal, eficientemente y con precisión. Una de sus características esenciales es la dificultad persistente (durante al menos 6 meses) para aprender aptitudes académicas, que surge durante los años escolares. Estas aptitudes incluyen la lectura de palabras sueltas con precisión y fluidez, la comprensión de la lectura, la expresión escrita y la ortografía, el cálculo aritmético y el razonamiento matemático. A diferencia de los hitos del desarrollo, que surgen con la maduración cerebral, las aptitudes académicas deben ser explícitamente enseñadas y aprendidas. Los criterios diagnósticos descritos en el DSM-5 se mencionan en el cuadro 2.¹⁸

Cuadro 2. TRASTORNOS DE APRENDIZAJE – Criterios Diagnósticos.

F. Dificultad en el aprendizaje y en la utilización de las aptitudes académicas, evidenciado por la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas, que hayan persistido por al menos durante 6 meses, a pesar de intervenciones dirigidas a estas dificultades:

3. Lectura de palabras imprecisa o lenta y con esfuerzo.
4. Dificultad para comprender el significado de lo que lee.
5. Dificultades ortográficas.
6. Dificultades con la expresión escrita.
7. Dificultades para dominar el sentido numérico, los datos numéricos o el cálculo.
8. Dificultades con el razonamiento matemático.

G. Las aptitudes académicas afectadas están sustancialmente y en grado cuantificable por debajo de lo esperado para la edad cronológica e interfieren significativamente con el rendimiento académico o laboral, o con actividades de la vida cotidiana, que se confirman con pruebas estandarizadas administradas individualmente y una evaluación clínica integral.

H. Las dificultades de aprendizaje comienzan en la edad escolar, pero pueden no manifestarse totalmente hasta que las demandas de las aptitudes académicas afectadas superan las capacidades limitadas del individuo.

I. Las dificultades de aprendizaje no se explican mejor por discapacidades intelectuales, trastornos visuales o auditivos no corregidos, otros trastornos mentales o neurológicos, adversidad psicosocial, falta de dominio en el lenguaje de instrucción académica o directrices educativas inadecuadas.

*Deben cumplirse los cuatro criterios, basándose en una síntesis clínica de la historia del individuo, informes escolares y evaluación psicoeducativa.

*Deben especificarse todas las áreas académicas y subaptitudes alteradas, cada una de ellas se codificará individualmente de acuerdo con los siguientes especificadores:

- Con dificultades en la lectura:
Precisión en la lectura de palabras.
Velocidad o fluidez de la lectura.
Comprensión de la lectura.

- Con dificultad en la expresión escrita:
Corrección ortográfica.
Corrección gramatical y de la puntuación.
Claridad u organización de la expresión escrita.
- Con dificultad matemática:
Sentido de los números.
Memorización de operaciones aritméticas.
Cálculo correcto o fluido.
Razonamiento matemático correcto.

* Debe especificarse la gravedad actual:

- Leve: algunas dificultades con las aptitudes de aprendizaje en una o dos áreas académicas, pero suficientemente leves para que el individuo pueda compensarlas o funcionar bien cuando recibe una adaptación adecuada o servicios de ayuda, especialmente durante la edad escolar.
- Moderado: dificultades notables con las aptitudes de aprendizaje en una o más áreas académicas, el individuo tiene pocas probabilidades de llegar a ser competente sin algunos periodos de enseñanza intensiva y especializada durante la edad escolar.
- Grave: dificultades graves en las aptitudes de aprendizaje que afectan varias áreas académicas, el individuo tiene pocas probabilidades de aprender esas aptitudes sin enseñanza constante e intensiva individualizada y especializada durante la mayor parte de los años escolares, incluso con diversos métodos de adaptación puede no ser capaz de realizar con eficacia todas las actividades.

La dislexia es una de las manifestaciones más frecuentes de los trastornos de aprendizaje, se refiere a un patrón de dificultades del aprendizaje que se caracteriza por problemas con el reconocimiento de palabras en forma precisa o fluida, deletrear mal y poca capacidad ortográfica. La discalculia es el término utilizado para referirse a un patrón de dificultades caracterizadas por problemas de procesamiento de la información numérica, aprendizaje de operaciones aritméticas y cálculo correcto o fluido.¹⁸

Los principales grupos de riesgo para el desarrollo de los trastornos de aprendizaje son: prematuros menores de 1500 gramos, niños expuestos prenatalmente a nicotina y pacientes que hayan presentado patologías que afectan al SNC como procesos traumáticos, metabólicos, infecciosos, autoinmunes y que han recibido tratamientos de radioterapia, hasta en 20% de los casos hay antecedentes familiares de problemas de aprendizaje, por lo que los factores genéticos también juegan un papel importante en la etiología.¹⁸

La Organización Mundial de la Salud los considera como un tipo de discapacidad, están presentes toda la vida pero la forma de manifestarse y la gravedad de los síntomas puede cambiar con la edad, las comorbilidades que lo acompañan (frecuentemente asociados a TDAH) y los sistemas de apoyo e intervención disponibles.¹⁸ Su diagnóstico frecuentemente es tardío.

2. JUSTIFICACIÓN

Estudios recientes han reportado que la suplementación con vitamina D en niños con TDAH mejoran la sintomatología y las funciones cognitivas.^{14,22} Kamal y cols, en 2014, realizaron el primer estudio en el que se reporta la asociación de la deficiencia de vitamina D en niños con TDAH, encontrando una deficiencia severa en el 19% y moderada en el 44% de estos niños.²⁰ En 2018, Sahin y cols, encontraron que en niños con TDAH existe disminución tanto de los niveles séricos como de los receptores de vitamina D, comparado con controles sanos.¹ Lerner y cols, en 2017, realizaron una revisión de la literatura respecto a la asociación de niveles de vitamina D con alteraciones cognitivas y mentales, reportaron que las enzimas que metabolizan la vitamina D y sus receptores se encuentran en diferentes estructuras del sistema nervioso central y que pueden tener participación en la fisiopatología del TDAH.²³ Sin embargo, en 2018, Reinehr y cols, publicaron un estudio multicéntrico en diversas regiones de Alemania, durante 2013-2016, incluyendo un total de 235 niños y niñas entre 6 y 13 años, con diagnósticos de asma bronquial, dermatitis atópica, obesidad y TDAH, en este estudio compararon los niveles de vitamina D con 3352 controles sanos del mismo grupo de edad y encontraron que los niños dentro del grupo de asma bronquial, dermatitis atópica, obesidad y TDAH, presentaron niveles de vitamina D más altos y que el número de niños con insuficiencia o deficiencia era significativamente menor que en el grupo de controles.²⁴

No existe evidencia hasta el momento de la relación de los niveles séricos de vitamina D y los trastornos de aprendizaje.

Una de las estructuras anatómicas involucradas en los procesos de aprendizaje y memoria es el hipocampo, el cual es un centro integrador de las funciones cognitivas.¹⁴ De acuerdo a la literatura revisada, los receptores de vitamina D se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y una de las estructuras principales es el hipocampo. Asimismo, a pesar de la existencia de múltiples estudios realizados con niveles séricos de vitamina D, no hemos encontrado evidencia de la relación entre los niveles de esta vitamina y los trastornos de aprendizaje. Por lo anterior, consideramos necesario determinar esta relación con el fin de establecer los niveles encontrados en estos pacientes y compararlos con los encontrados en pacientes con TDAH.



3. HIPÓTESIS

Los niveles séricos de vitamina D se encuentran disminuidos en pacientes con trastornos de aprendizaje, como se ha encontrado en pacientes con TDAH.

4. OBJETIVOS

- a. **Objetivo general:** Comparar los niveles séricos de vitamina D en pacientes con trastornos de aprendizaje y TDAH.
- b. **Objetivos específicos:**
 1. Cuantificar los niveles séricos de vitamina D en pacientes con trastornos de aprendizaje.
 2. Cuantificar los niveles séricos de vitamina D en pacientes con TDAH.
- c. **Objetivos secundarios:**
 - 1) Determinar los factores asociados a la disminución de niveles de vitamina D en pacientes con trastornos de aprendizaje,
 - 2) Evaluar el estado nutricional de los pacientes con TDAH y trastornos de aprendizaje.

5. SUJETOS Y MÉTODOS

- a. Lugar de realización: Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
- b. Universo y unidades de observación: pacientes de 6 a 15 años con diagnóstico establecido de TDAH o trastornos de aprendizaje, atendidos en consulta de neurología pediátrica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en el periodo comprendido de julio de 2019 a febrero de 2020.
- c. Criterios de selección:
 - Inclusión:
 - Rango de edad: pacientes de 6 a 15 años de edad
 - Diagnóstico establecido de TDAH o trastornos de aprendizaje atendidos en consulta de neurología pediátrica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
 - Resultado de la determinación de niveles séricos de vitamina D en el expediente.
 - Padre o tutor legal aceptan la participación en el estudio y firman el consentimiento informado.
 - No Inclusión: pacientes con comorbilidades neurológicas o que se encuentren en tratamiento con vitamina D, pacientes con antecedente de prematurez.
 - Eliminación: pacientes en los que no se puedan recabar los datos requeridos para el análisis.
- d. Variables en el estudio:

Tabla 1. Variables.

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Niveles séricos de vitamina D	Los niveles séricos de 25-OH vitamina D.	0 a 100	ng/ml	Cuantitativa discreta
Independiente				
TDAH	Trastorno de déficit de atención e hiperactividad.	0=NO 1=SI	NA	Categoría dicotómica

TA	Trastorno de aprendizaje.	0=NO 1=SI	NA	Categórica dicotómica
Edad	Años cumplidos al momento del estudio.	6 a 15	Años	Cuantitativa discreta
Exposición a luz solar	Minutos por día de exposición a luz solar.	1= <15 2=>15	minutos/día	Categórica dicotómica
Variables de Control (confusoras)				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Sexo		1= masculino 2= femenino	NA	Cualitativa dicotómica.
Índice de masa corporal (percentil)	Asociación peso/talla.	0-100	NA	Cuantitativa continua

- e. Cálculo del tamaño de la muestra: es un estudio piloto, en el cual se desconoce el tamaño del efecto, por lo que no es posible calcular el tamaño de muestra.
- f. Métodos de muestreo: muestreo no probabilístico a conveniencia.
- g. Prueba piloto: por desconocer el σ de los niveles séricos de vitamina D, se realizó la prueba piloto para calcular el tamaño del efecto mediante la estimación de los parámetros obtenidos.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva:

- Análisis cuantitativo: se utilizó el promedio, la desviación estándar, el valor mínimo y el valor máximo, además de un gráfico de dispersión de valores.
- Análisis cualitativo: se utilizaron los porcentajes, así como gráfico de barras.

Inferencia estadística:

- Análisis cuantitativo: se utilizó la distribución normal estandarizada conocida como distribución de Student, toda vez que esta prueba nos permite ver las diferencias en los valores de vitamina D de los niños de cada grupo.
- Análisis cualitativo: utilizamos la distribución de χ^2 para analizar los 3 grupos (niveles suficientes, subóptimos y deficientes).

7. ÉTICA

Investigación con riesgo mayor al mínimo, ya que la toma de muestra de sangre periférica implica riesgo de dolor al momento de la punción y en ocasiones la formación de un hematoma en el área de la punción.

Los pacientes no tuvieron que cubrir costos adicionales, ya que los gastos fueron cubiertos por los investigadores.

Se solicitó la firma del consentimiento informado por la madre o padre del paciente (Anexo I) y la firma del asentimiento informado del paciente (Anexo II).

El estudio se sometió al Comité de Investigación y Ética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, con fecha de aceptación del 23 de enero de 2019, registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427 y número de registro 11-19 (Anexo III).

Por lo anteriormente mencionado el estudio se ajusta a las normas institucionales, de la Ley General de Salud y de las normas de la conferencia de Helsinki (Limmelman, 2009).

8. RESULTADOS

Se incluyó un total de 63 pacientes en este estudio, dentro del grupo de TA tuvimos 23 pacientes, de los cuales, 12 (52.2%) tenían IMC normal para la edad y 11 (47.8%) tenían sobrepeso u obesidad, 10 (43.4%) de sexo femenino y 13 (56.6%) de sexo masculino y tuvieron concentración sérica de 25-OH-D entre 15.4 y 35.4ng/mL, el 30.4% tuvieron niveles entre 15.4 y 19.6ng/mL, considerándose niveles subóptimos, de éstos, el 57.1% presentaban IMC normal y el 42.9% sobrepeso u obesidad. No hubo pacientes con deficiencia de vitamina D y no obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con IMC normal y los de sobrepeso u obesidad en cuanto a niveles de 25-OH-D ($p=0.43$).

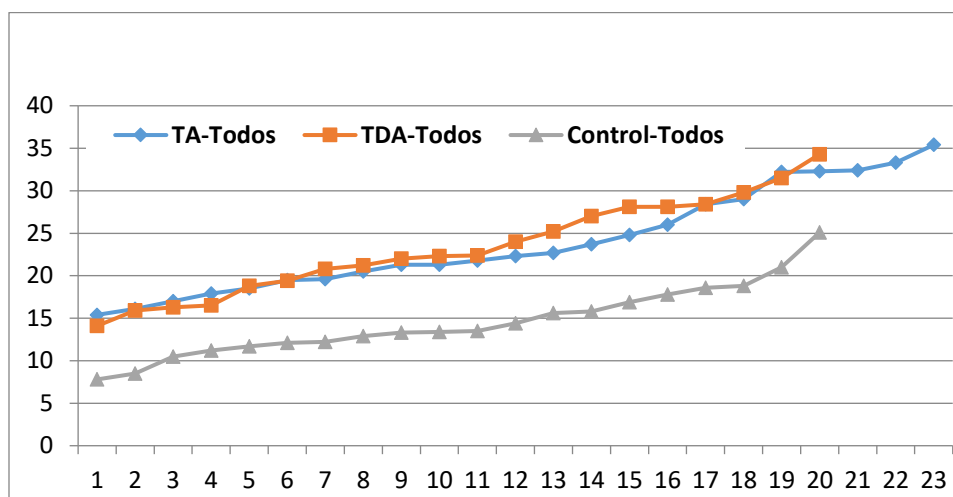
En el grupo de TDAH hubo 20 pacientes, 50% con IMC normal para la edad y 50% con sobrepeso u obesidad, 3 de sexo femenino (15%) y 17 de sexo masculino (85%), los cuales tuvieron concentración sérica de 25-OH-D entre 14.1 y 34.3ng/mL, el 30% tuvieron niveles entre 14.1 y 19.4ng/mL (subóptimos), de éstos, el 50% presentaron IMC normal para la edad y el 50% sobrepeso u obesidad. No hubo pacientes con deficiencia de vitamina D y no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con IMC normal y los de sobrepeso u obesidad en cuanto a niveles de 25-OH-D ($p=0.49$).

En cuanto al grupo de controles tuvimos 20 pacientes, 50% con IMC normal para la edad, y 50% con sobrepeso u obesidad, 7 de sexo femenino (35%) y 13 de sexo masculino (65%), ellos presentaron concentración sérica de 25-OH-D entre 7.8 y 25.1ng/mL, el 65% tuvo niveles entre 12.1 y 18.8ng/mL (subóptimos), de los cuales, el 46.1% con IMC normal para la edad y 53.9% con sobrepeso u obesidad (el 70% de este subgrupo), mientras que el 25% tuvo niveles entre 7.8 y 11.7ng/mL (deficiencia de vitamina D), de los cuales, el 40% de éstos con IMC normal y el 60% con sobrepeso u obesidad. Sólo 2 pacientes presentaron niveles normales de vitamina D (21 y 25.1ng/mL), ambos del grupo con IMC normal. No obtuvimos diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con IMC normal y los de sobrepeso u obesidad en cuanto a niveles de 25-OH-D ($p=0.36$).

Tabla 2. Características de pacientes y niveles de Vitamina D en cada grupo.

	IMC normal	Sobrepeso/obesidad	Femenino/Masculino	25-OH-D (ng/mL)
TA	12 (52.2%)	11 (47.8%)	10 (43.4%)/ 13 (56.6%)	15.4-35.4
TDAH	10 (50%)	10 (50%)	3 (15%)/ 17 (85%)	14.1-34.3
Sin trastornos neurológicos	10 (50%)	10 (50%)	7 (35%)/ 13 (65%)	7.8-25.1

Gráfico 1. Distribución ordenada de valores de Vitamina D, según diagnóstico.



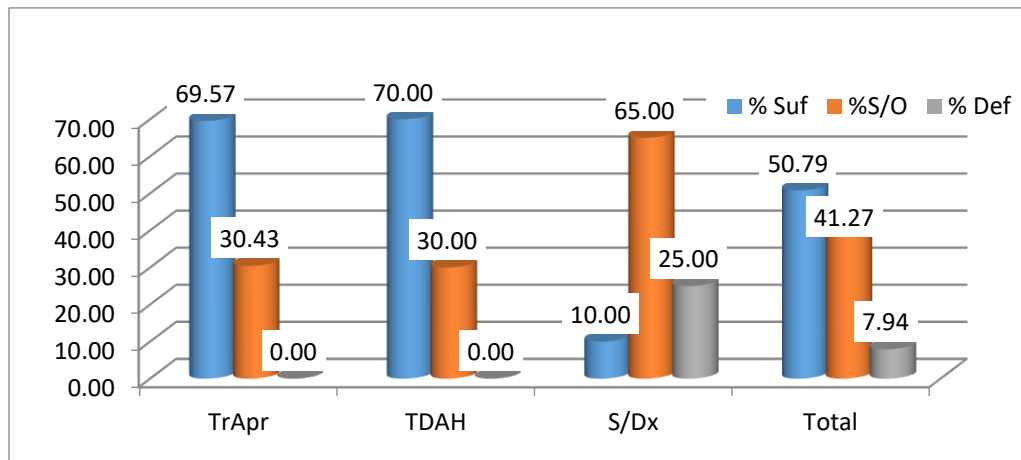
Encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.00001$) entre los pacientes con TA/TDAH y los controles, teniendo éstos últimos el mayor porcentaje de insuficiencia/deficiencia de vitamina D, principalmente el grupo de sobrepeso u obesidad (el 100% presentó niveles subóptimos o deficientes).

Se encontró que 32 pacientes (50.79%) presentaban niveles suficientes de 25-OH-D, de éstos, siendo el 69.57% de los que presentaban TA, el 70% de los TDAH y el 10% de los que no contaban con trastornos neurológicos. Asimismo, 26 pacientes (41.27%) presentaron niveles subóptimos, siendo 30.43% de los pacientes con TA, el 30% de los TDAH y el 65% de los pacientes sin trastornos neurológicos. Por último, 5 pacientes (7.94%) presentaron niveles deficientes, todos sin trastornos neurológicos, siendo el 25% de este grupo ($p=0.00007$).

Tabla 3. Distribución porcentual de Valores de Vitamina D, según diagnóstico.

Dx	Niveles Suficientes		Niveles Subóptimos		Niveles Deficientes		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
TA	16	69.57	7	30.43	0	0.00	23	36.51
TDAH	14	70.00	6	30.00	0	0.00	20	31.75
S/T. Neurol	2	10.00	13	65.00	5	25.00	20	31.75
Total	32	50.79	26	41.27	5	7.94	63	100.00

Gráfico 2. Distribución porcentual de Valores de Vitamina D, según diagnóstico.



9. DISCUSIÓN

Se ha demostrado en estudios recientes que la vitamina D es esencial para el desarrollo cerebral, especialmente en el periodo prenatal y neonatal temprano, ya que estimula la proliferación celular, diferenciación, neurotransmisión y plasticidad en el sistema nervioso central (SNC), además de tener efectos neurotróficos y neuroprotectores, además de ha encontrado una gran cantidad de receptores para vitamina D en estructuras cerebrales como la sustancia negra, hipocampo, hipotálamo, corteza prefrontal y giro cingulado.

La mayoría de los trabajos realizados en pacientes con TDAH reportan niveles disminuidos de vitamina D, excepto el estudio de Reinher (2018) previamente comentado. Los hallazgos en nuestro estudio concuerdan con este último, ya que se reportan niveles más altos de vitamina D en pacientes con TDAH en ambos.

Se encontró también un mayor porcentaje de niños con insuficiencia/deficiencia de vitamina D en los grupos controles de ambos estudios, pero el nuestro difiere con el de Reinher, ya que en nuestro grupo control de sobrepeso/obesidad, los niveles de vitamina D se encontraron disminuidos en todos los pacientes, a diferencia del grupo con IMC normal, en el cual se encontraron también niveles suficientes.

Está bien demostrado la relación que existe entre la deficiencia de vitamina D y sobrepeso/obesidad, por lo que consideramos que este factor de riesgo es de suma importancia en el estudio de los trastornos del neurodesarrollo en nuestra población por la alta prevalencia de obesidad infantil asociada a sedentarismo y consumo de alimentos no saludables y/o deficientes en vitamina D y la falta de exposición solar por parte de los niños.

No encontramos trabajos realizados previamente en pacientes con trastornos del aprendizaje, en nuestro estudio se encontraron niveles más altos de vitamina D en este grupo que en los controles. Aunque es un trabajo pequeño se puede concluir que no existe relación a pesar de la presencia de una gran cantidad de receptores de vitamina D en estructuras como el hipotálamo, involucrado en la memoria y el aprendizaje, por lo tanto, se podría considerar descartar esta etiología.

Considerando que los estudios en los cuales se encontraron niveles disminuidos de vitamina D en pacientes con TDAH se han realizado en latitudes más altas que nuestro país, en donde la exposición solar disminuye considerablemente en los meses de invierno, podríamos inferir que muy probablemente el radicar en estas latitudes es un factor de riesgo para deficiencia de vitamina D, mientras que en nuestro país éste podría ser un factor protector.

10. LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Este trabajo abre un gran campo de investigación, ya que consideramos importante continuar estudiando los posibles factores asociados a los trastornos de aprendizaje, así como el estudio de niveles de vitamina D asociados a otros trastornos neurológicos.

En cuanto a los pacientes con niveles deficientes de vitamina D, sería de utilidad establecer los factores de riesgo, tales como el tiempo de exposición solar, la alimentación y si existe alguna enfermedad crónica que pudiera interferir con el metabolismo de la vitamina D.

11. CONCLUSIONES

Los hallazgos en nuestro estudio orientan a que en nuestra población no existe relación entre los niveles de vitamina D y la presencia de TDAH o trastornos de aprendizaje, como ha sido expuesto en la literatura. En cuanto a nuestro tamaño de muestra, consideramos que al aumentarlo la tendencia sería similar por lo cual no contemplamos realizar estudios complementarios.

De acuerdo a la literatura revisada, el nuestro sería el primer estudio reportado que relaciona niveles de vitamina D con trastornos de aprendizaje, esto tendría impacto al continuar estudiando otras enfermedades neurológicas y neuropsicológicas asociadas a deficiencia de vitamina D, como discapacidad intelectual, migraña o trastorno depresivo, o incluso evaluar niveles maternos, ya que se ha relacionado la deficiencia de vitamina D materna con niños con otros trastornos del neurodesarrollo como los trastornos del espectro autista.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sahin N, et al. Vitamin D and vitamin D receptor levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2018;14 581-585.
2. Christakos S, et al. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:243-253, table of contents.
3. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problema with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S-1086S.
4. Adams JS, Hewinson M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 471-478.
5. Dusso AS, et al. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F8-28.
6. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res* 2008; 127: 256-262.
7. Volmer DA, et al. Analysis of vitamin D metabolic markers by mass spectrometry: Current techniques, limitations of the "gold standard" method, and anticipated future directions. *Mass Spectrom Rev.* 2015;34(1):2-23.
8. Morris HA, Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. *Clin Biochem Rev* 2010; 31: 129-138.
9. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-329.
10. Plum L, DaLuca H. The functional metabolism and molecular biology of vitamin D action. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* 2009; 7: 20-41.
11. St. Arnaud R. The direct role of vitamin D. *Clin Biochem Rev* 2010; 31: 129-138.
12. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes;* 2002;9:87-98.
13. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6):929 e921-929.
14. Elshorbagy HH, et al. The impact of vitamin D supplementation on attention-deficit hyperactivity disorder in children. *Annals of Pharmacotherapy* 2018.
15. Antonucci L et al. Vitamin D deficiency in childhood: current challenges. *J Pediatr Endocr Metab* 2018; 31(3): 247-260.
16. Cediél G, et al. Deficiencia de vitamina D en la práctica clínica pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116(1): e75-e81.

17. Prevención, diagnóstico y tratamiento del raquitismo carencial. *Guía de Práctica Clínica*. México, CENETEC; 2019. (GPC-IMSS-459-19).
18. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5. Ed Panamericana. 2014.
19. Meyer T, et al. Attention déficit-disorder is associated with reduced blood pressure and serum vitamin D levels: results from the nationwide German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016.
20. Kamal M, et al. Is high prevalence of vitmani D deficiency a correlate for attention déficit hyperactivity disorder? *Atten Def Hyp Disord* (2014) 6:73-78.
21. Mandelbaum D.E. Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. En: Swaiman K.F., et al, editores. *Swaiman's Pediatric Neurology, Principles and Practice*. 6ª ed. Elsevier, 2018. p. 447-458.
22. Mohammadpour N, et al. Effect of vitmani D supplementation as adjunctive therapy to methylphenidate on ADHD symptoms: A randomized, doublé blind, placebo-controlled trial. *Nutritional Neuroscience* 2016.
23. Lerner PP, et al. Association between mental disorders, cognitive disturbances and vitamin D serum level: Current state. *Clinical Nutrition ESPEN* (2017) e1-e14.
24. Reinher T, et al. 25-Hidroxivitamin D concentrations are not lower in children with bronchial asthma, atopic dermatitis, obesity, or attention-deficient/hyperactivity disorder than in healthy children. *Nutrition Research* 2018; 52: 39-47.
25. Gülpinar MA, Yegen BC. The physiology of learning and memory: role of peptides and stress. *Current protein and peptide science*, 2004, Vol. 5, No. 6.

13. ANEXOS

ANEXO I

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO” DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PADRE O TUTOR DE PACIENTE MENOR DE EDAD

TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
COMPARACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES CON TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD y TRASTORNOS DE APRENDIZAJE	
Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO
11-19	01/feb/2019 - 30/sept/2019
INVESTIGADOR PRINCIPAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. Antonio Bravo Oro	Departamento de Neurología Pediátrica Facultad de Medicina Universidad Autónoma de San Luis Potosí
INVESTIGADOR RESPONSABLE EN EL HOSPITAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR RESPONSABLE
Dra. Susana Yolanda Vásquez Salinas	Departamento de Neurología Pediátrica División de Pediatría Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
FECHA DE LA PRESENTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	

El departamento de Neurología Pediátrica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” realiza un protocolo o estudio clínico de investigación llamado “COMPARACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES CON TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD y TRASTORNOS DE APRENDIZAJE” autorizado para su realización por el Comité de Ética en Investigación del este hospital con el número de registro 11-19, con el objetivo de analizar los niveles en sangre de vitamina D en pacientes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad y trastornos de aprendizaje. En este estudio se incluirán 60 pacientes durante 8 meses a partir del 1 de febrero al 30 de septiembre de 2019 y se realizará bajo la supervisión del departamento de Neurología Pediátrica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, en el área de consulta externa como parte del seguimiento del paciente.

Información para los padres o tutores del paciente

Este estudio se realizará en las instalaciones de este hospital a partir del día 01 de febrero de 2019 y se incluirá a 60 pacientes de 6 a 15 años de edad que participarán una sola ocasión durante su seguimiento en consulta externa. El estudio se realizará durante aproximadamente 8 meses en los que se invitará a los pacientes que tengan diagnóstico establecido de trastorno de déficit de atención o trastornos de aprendizaje.



Su hijo (a) ha sido seleccionado para participar en este estudio de investigación debido al diagnóstico que se le ha establecido en consultas previas. Para que usted pueda decidir si acepta que su hijo (a) o el menor de edad del cual es usted responsable participe en este estudio de investigación, le pediremos que lea con cuidado este documento de consentimiento informado en el que se le explica el objetivo, los procedimientos, los riesgos y beneficios y los derechos de privacidad de los datos que se obtengan de su hijo (a) o menor de edad bajo su responsabilidad, para que pueda tomar una decisión al respecto. Le pediremos que le pregunte a la Dra. Susana Yolanda Vásquez Salinas cualquier duda o palabra o término que no entienda o no le haya quedado suficientemente claro de este documento o de cualquier otro tipo referente a este estudio que usted tenga.

Cuando usted haya resuelto todas sus dudas a cerca de lo que se trata este estudio de investigación, le pediremos que nos otorgue su autorización para la participación de su hijo en el estudio mediante su nombre y firma al final de este documento.

Este estudio consiste en obtener una muestra de sangre para medir niveles de vitamina D en los pacientes con trastorno de déficit de atención o trastornos de aprendizaje.

Como parte de este estudio, también le pediremos que firme su aceptación de participar, al final de este documento y nos de su autorización para poder revisar el expediente clínico de su hijo (a) y recabar alguna información necesaria para completar esta investigación, como su edad, peso, cuál fue el diagnóstico exacto de su enfermedad, etc., como parte de su diagnóstico y tratamiento.

Beneficios para el paciente

El paciente no obtendrá un beneficio extra, directo o inmediato adicional al beneficio implícito en el tratamiento de su padecimiento. Sin embargo, su participación en este estudio clínico de investigación contribuirá de manera muy importante para determinar si los niveles de vitamina D se encuentran disminuidos y poder complementar con esta vitamina el tratamiento de pacientes con la misma enfermedad en el futuro.

Potenciales riesgos y molestias para el paciente y compensación

La obtención de la muestra de sangre periférica se realizará en alguno de sus dos brazos y puede producir dolor al momento de la punción y en ocasiones la formación de un hematoma (“moretón”) que desaparecerá en pocos días.

Es importante que esté claramente enterado que usted o su hijo (a) no recibirán algún pago por participar en el estudio, pero tampoco les generará un costo adicional.

Si usted decide aceptar que su hijo(a) participe en este estudio clínico de investigación, estará de acuerdo en que se obtenga una muestra de sangre periférica.

Los investigadores responsables de este estudio le entregarán una copia original firmada del presente documento de consentimiento informado.

Participación o retiro

Su hijo a través de usted ha sido invitado a participar en este estudio porque tiene diagnóstico de trastorno de déficit de atención e hiperactividad o trastorno de aprendizaje. Si usted acepta que su hijo (a) participe en este estudio de investigación, le pediremos que lea cuidadosamente el presente documento de consentimiento informado y que haga todas las preguntas necesarias al médico investigador responsable, la Dra. Susana Yolanda Vásquez Salinas, para que pueda resolver sus dudas. Cuando ya no tenga alguna duda con respecto a lo que se hará en este estudio, le pediremos que firme su aceptación de participar, al final de este documento.



Si su hijo (a) tiene una edad entre 6 y 15 años, le explicaremos que lo estamos invitando a participar en este estudio de investigación y le daremos la información necesaria de manera escrita y verbal. Su hijo deberá darnos su asentimiento de querer participar en un documento parecido a este consentimiento informado, pero adaptado para su comprensión debido a su edad.

Usted está en la libertad de negarse a que su hijo (a) participe en este estudio de investigación; pero si decide participar, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, usted puede revocar o anular la participación de su hijo (a) y el consentimiento que ahora firma. Su decisión de participar o no, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba su hijo (a) en este hospital para su enfermedad.

También su hijo (a) de entre 6 y 15 años podrá negarse a participar en este estudio y aunque independientemente que usted haya aceptado que participe, no podremos incluirlo en el estudio.

Privacidad y confidencialidad

La información personal y médica que usted proporcione sobre su hijo (a) para este estudio será de carácter estrictamente confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código de identificación para el uso de sus datos.

Los resultados de este estudio podrán ser publicados con fines científicos en revistas especiales dirigidas al personal médico, de enfermería químicos e investigadores relacionados con el área de la salud con la finalidad de que conozcan si los niveles de vitamina D en sangre se encuentran disminuidos en pacientes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad y trastornos de aprendizaje. También los resultados de este estudio podrán ser presentados en reuniones científicas en las que se discuten los nuevos hallazgos que se han obtenido de este y otros estudios relacionados con la salud y el tratamiento de pacientes con su mismo diagnóstico. Los datos clínicos de todos los participantes se presentarán de forma anónima y de tal manera que usted o cualquiera de las pacientes que participen en este estudio no podrán ser identificadas.

De acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí, sus datos personales no podrán tratarse, transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento, a menos que sea estrictamente necesario para el ejercicio y cumplimiento de las atribuciones y obligaciones expresamente previstas en las normas que regulan la actuación de los investigadores responsables del estudio; se dé cumplimiento a un mandato legal; sea necesarios por razones de seguridad pública, orden público, salud pública o salvaguarda de derechos de terceros.

Cualquier otro uso que se requiera para el uso de sus datos o análisis o manejo de sus muestras y/o resultados de los análisis que se describen en este documento, deberá ser informado y solicitado con la debida justificación al Comité de Ética en Investigación de este Hospital, quien determinará la pertinencia de la solicitud y en su caso, autorizará un uso diferente para sus datos, muestras y/o productos derivados de sus muestras y/o resultados. Siempre en apego a los lineamientos y normas legislativos nacionales e internacionales y en beneficio y protección de la integridad de los actores participantes.

Existen instituciones u organismos mexicanos como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS), la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación (CEI) de este hospital, que se encargan de vigilar el buen manejo de sus muestras y de los datos personales y médicos que usted y los demás pacientes han autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones u organismos pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio, la revisión de los procedimientos que se realizan con



su información o de su hijo (a), con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener acceso a esta información que ha sido previamente asignada con un código de identificación, cuando así lo requieran.

Consideraciones Éticas:

Este estudio se considera de riesgo mayor al mínimo debido a que los médicos investigadores responsables de este estudio realizarán una punción de alguna vena del brazo de su hijo (a) para obtener una muestra de su sangre.

Los médicos investigadores que realizan este estudio de investigación, son parte de los médicos neurólogos pediatras que dan seguimiento a los pacientes con enfermedades neurológicas en el hospital. Por lo que puede usted tener la confianza de que el personal médico que trabajará con su hijo (a) para la obtención de la muestra de sangre, están perfectamente capacitados para realizar el procedimiento.

Le solicitaremos su autorización para revisar el expediente clínico de su hijo (a) para obtener algunos datos importantes que ya le comentamos previamente, por lo que al final de este documento le pediremos nos de su autorización.

También le preguntaremos si desea que los investigadores responsables de este estudio le informen al médico tratante de su hijo (a) que ha aceptado que participe en este estudio de investigación y que sus resultados sean incluidos en el expediente clínico del paciente.

Se le entregará una copia de este consentimiento informado, firmada por el investigador responsable donde se incluyen sus datos de contacto y los datos del Comité de Ética en Investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Compromiso de respuesta a preguntas y dudas:

En caso de que usted tenga dudas referentes a este estudio de investigación, puede comunicarse con las siguientes personas en cualquier momento:

Dra. Susana Yolanda Vásquez Salinas
Departamento de Neurología Pediátrica
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto
Tel. (444) 8 34 27 00 ext. 1207.

Si usted tiene alguna duda referente a sus derechos y obligaciones como padre o tutor del paciente, por participar este estudio, puede comunicarse con:

Dr. Emmanuel Rivera López
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Av. Venustiano Carranza 2395, Col. Zona Universitaria
San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290
Tel (444) 8 34 27 01 ext. 1710.

Declaración de la aceptación del consentimiento informado

1. Se me ha explicado de forma clara el procedimiento que se le realizará a mi hijo (a) para la obtención de una muestra de sangre periférica.
2. Declaro que se me han informado ampliamente sobre los posibles riesgos y molestias que pudiera presentar mi hijo (a) al participar en este estudio y me han explicado que estas posibles molestias son secundarias a la punción para obtener la muestra de sangre periférica.

3. Entiendo que el que mi hijo (a) participe en este estudio no le generará un riesgo mayor al que ya está establecido para el procedimiento convencional que es la obtención de sangre periférica.
4. Declaro que le he preguntado todas mis dudas al médico que me explicó de qué se trata el estudio y éste me ha respondido claramente y he quedado satisfecho con las respuestas que me ha dado.
5. Me han explicado que puedo retirar mi consentimiento y terminar la participación de mi hijo (a) en este estudio en cualquier momento y sin afectar su derecho a recibir la atención médica presente y futura que requiera en este hospital.
6. Afirmo que tengo 18 años de edad o más y estoy legalmente autorizado como padre o tutor del paciente menor de edad, para dar este consentimiento.
7. Declaro que ACEPTO de manera voluntaria y sin que me hayan presionado u obligado a otorgar mi consentimiento por escrito para que mi hijo(a) participe en este estudio.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar, conservará mi privacidad y la de mi hijo(a) y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio. Los resultados de este estudio podrían ser publicados con fines académicos y como apoyo a la práctica clínica. Los datos relacionados con mi privacidad familiar serán manejados en forma confidencial ya que se utilizará un código asignado para mantener mi anonimato y el de mi hijo (a) y la confidencialidad de todos nuestros datos.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia firmada de este documento de consentimiento informado.

Acceso a expediente clínico del paciente y uso de datos clínicos

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan revisar su expediente clínico y utilizar los datos clínicos que se encuentran descritos en el mismo, de manera anónima para este protocolo de investigación cuyos objetivos y procedimientos se le han explicado. Marque con una X su respuesta:

Sí, doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de los datos en el expediente clínico de mi hijo (a) en la investigación que me han explicado.

No doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de los datos en el expediente clínico de mi hijo (a) en la investigación que me han explicado.

Autorización para el uso de datos clínicos

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan utilizar los datos clínicos, de manera anónima para la realización de este protocolo



de investigación, cuyos objetivos y procedimientos se le han explicado y que que usted de manera libre y voluntaria les ha proporcionado, Marque con una X su respuesta:

___ Sí, doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de los datos clínicos de mi hijo (a) o menor de edad bajo mi responsabilidad en la investigación que me han explicado.

___ No doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de los datos clínicos de mi hijo (a) o menor de edad bajo mi responsabilidad en la investigación que me han explicado.

Autorización para informar al médico tratante de la participación de mi hijo (a) o menor de edad bajo mi responsabilidad en este estudio de investigación y para que los resultados sean incluidos en su expediente clínico.

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen a su médico tratante, el Dr. (a) _____, que ha aceptado participar en este estudio con el número de registro 11-19 ante el CEI de este hospital y para que los resultados obtenidos sean incluidos en el expediente clínico de mi hijo (a) para que puedan ser utilizados como referencia para tratamientos posteriores. Marque con una X su respuesta:

___ Sí, doy mi autorización a los investigadores para que informen al médico tratante de mi hijo (a) o menor de edad bajo mi responsabilidad, de su participación en este estudio de investigación y para que se incluyan sus resultados en su expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

___ No doy mi autorización a los investigadores para que informen al médico tratante de mi hijo (a) o menor de edad bajo mi responsabilidad, de su participación en este estudio de investigación y para que se incluyan sus resultados en su expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto de voluntad propia que mi hijo (a) participe en el proyecto de investigación titulado: “COMPARACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES CON TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD y TRASTORNOS DE APRENDIZAJE” registrado ante el Comité de Ética en Investigación del Hospital “Dr. Ignacio Morornes Prieto”.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL PACIENTE
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL



FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	PARENTESCO
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL REPRESENTANTE LEGAL	

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA	PARENTESCO
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1	

NOMBRE DEL TESTIGO 2	FIRMA DEL TESTIGO 2
FECHA	PARENTESCO
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 2	

Dra. Susana Yolanda Vásquez Salinas (nombre y firma de quien obtiene el consentimiento informado) INVESTIGADOR PARTICIPANTE EN EL PROTOCO

Dr. Antonio Bravo Oro INVESTIGADOR PRINCIPAL RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN Neurología Pediátrica Facultad de Medicina CÉDULA PROFESIONAL 4713072	Dra. Susana Yolanda Vásquez Salinas INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EN EL HOSPITAL Neurología Pediátrica Universidad Autónoma de San Luis Potosí CÉDULA PROFESIONAL 7853328
---	---

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto al Investigador Principal, el Dr. Antonio Bravo Oro, que es mi voluntad revocar el consentimiento informado que he aceptado el día _____, para



participar en el protocolo de Investigación titulado “COMPARACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES CON TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD y TRASTORNOS DE APRENDIZAJE”. Es mi derecho solicitar que mis datos clínicos y personales, así como los resultados de las pruebas que me han realizado hasta el momento sean eliminadas de esta investigación y ya no sean incluidas en los resultados finales y los reportes o publicaciones que se generarán de este estudio de investigación.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DEL PACIENTE
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 2	FIRMA DEL TESTIGO 2
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

Dr. Antonio Bravo Oro INVESTIGADOR PRINCIPAL RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN Neurología Pediátrica Universidad Autónoma de San Luis Potosí CÉDULA PROFESIONAL 4713072

ANEXO II

DOCUMENTO DE ASENTIMIENTO INFORMADO HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO” DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PACIENTE MENOR DE EDAD

TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
COMPARACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES CON TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD y TRASTORNOS DE APRENDIZAJE	
Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO
11-19	01/FEB/2019 - 30/SEPT/2019
INVESTIGADOR PRINCIPAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. Antonio Bravo Oro	Departamento de Neurología Pediátrica Facultad de Medicina Universidad Autónoma de San Luis Potosí
INVESTIGADOR RESPONSABLE EN EL HOSPITAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR RESPONSABLE
Dra. Susana Yolanda Vásquez Salinas	Departamento de Neurología Pediátrica División de Pediatría Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

FECHA DE LA PRESENTACIÓN DEL ASENTIMIENTO INFORMADO	
Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	

El departamento de Neurología Pediátrica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” realiza un estudio de investigación con el objetivo de determinar los niveles de vitamina D en pacientes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad y trastornos de aprendizaje. Este estudio se realizará en el servicio de consulta externa de Neurología Pediátrica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Te invitamos a participar en este estudio porque te han diagnosticado trastorno de déficit de atención o trastorno de aprendizaje.

En este estudio de investigación vamos a medir tus niveles en sangre de vitamina D, esto puede ayudar a los médicos a comprender mejor esta enfermedad y en un futuro poder realizar un mejor manejo en otros pacientes que tengan este mismo problema de salud.

Tu participación en el estudio consistiría en que nos respondas algunas preguntas acerca de tus datos generales y datos médicos. Siempre estarás acompañado de tus papás o tutor para que te sientas cómodo durante este estudio.



Tu participación en el estudio es voluntaria y aun cuando tu papá, tu mamá o tu tutor legal nos hayan dado su permiso para que participes, tú puedes decidir si participas o no en el estudio y nadie te va a forzar. También es importante que sepas que si aceptas participar en el estudio y si en cualquier momento ya no quieres continuar o si no quieres responder alguna de las preguntas que te vamos a hacer, puedes decirlo a la persona que esté en ese momento contigo y/o al médico investigador responsable de este estudio, la Dra. Susana Yolanda Vásquez Salinas. No tendrás problemas y no cambiará tu atención médica en este hospital.

Toda la información personal y médica que tú nos proporciones para este estudio será de carácter estrictamente confidencial; es decir, que no se le va a proporcionar a ninguna otra persona y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto. Nadie podrá conocerla ni va a ser utilizada con ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otras participantes como tú para realizar el presente estudio y con la finalidad de mantener tu anonimato, se te asignará un código para el uso de sus datos.

Es importante que sepas que los resultados de este estudio serán publicados en alguna revista científica especial para médicos, enfermeras y otras personas que trabajen en cosas relacionadas con la salud de los pacientes. Pero todos los datos generales y clínicos tuyos y de todas las otras participantes serán anónimos, de tal manera que tu o cualquiera de las pacientes que participen en este estudio no podrán ser identificadas.

Si aceptas participar en este estudio, te pedimos que por favor pongas una cruz (**X**) en el cuadrado de abajo que dice “Sí quiero participar”. Si no quieres participar, entonces vas a marcar el cuadrado que dice “No quiero participar”. También te vamos a pedir que escribas tu nombre completo y la fecha de hoy en las líneas de abajo.

Si tienes alguna duda, por más pequeña que sea; puedes preguntarle con toda la confianza a la Dra. Susana Yolanda Vásquez Salinas (investigadora responsable en el hospital) y ella te ayudará a resolverla con toda claridad.

- Sí quiero participar
- No quiero participar

Nombre: _____

Fecha: _____

Dr. Antonio Bravo Oro
Investigador principal del estudio de investigación

ANEXO III



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 23 de enero del 2019

Dr. Antonio Bravo Oro, Investigador principal.
Dra. Susana Yolanda Vásquez Salinas, RNeuropediatría. Tesista.
División de Pediatría. Servicio de Neurología Pediátrica.
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
PRESENTE.

Estimado Investigador:


Por este conducto se le comunica que el protocolo de investigación titulado: "Comparación de niveles séricos de vitamina D en pacientes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad y trastornos de aprendizaje", fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427. El dictamen para este protocolo fue el siguiente:

APROBADO

El Comité de Ética en Investigación autoriza la vigencia de ejecución de este protocolo por 365 días naturales a partir de la fecha de emisión de este oficio de dictamen.

El investigador principal deberá comunicar a este Comité la fecha de inicio y término del proyecto, y presentar el informe final correspondiente. Asimismo, el Comité de Ética e Investigación podrá solicitar información al investigador principal referente al avance del protocolo en el momento que considere pertinente.

Atentamente,


Dr. Emmanuel Rivera López
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

 Hospital Central
Dr. Ignacio Morones Prieto

 23 ENE. 2019 

COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION
SAN LUIS POTOSI, S.L.P.

c.c.p. Archivo, Subdirección de Educación e Investigación, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

San Luis Potosí, S.L.P., a 23 de enero de 2019

Dr. Antonio Bravo Oro, Investigador principal
Dra. Susana Yolanda Vásquez Salinas, Tesista
PRESENTE.-

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado **"Comparación de niveles séricos de vitamina D en pacientes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad y trastornos de aprendizaje"**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

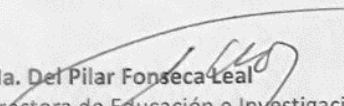
APROBADO

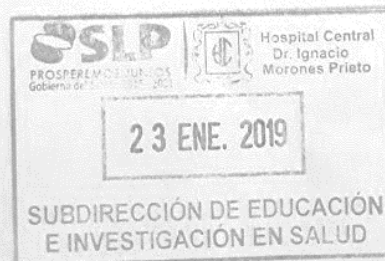
El número de registro es **11-19**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

La vigencia de ejecución de este protocolo es por 1 año a partir de la fecha de emisión de este oficio, de igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe técnico final.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente


Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.C.P. Archivo