



Universidad Internacional de La Rioja

Facultad de Ciencias de la Salud

Máster Universitario en Avances en Oncología y Hematología
Pediátricas

Prevalencia del déficit de vitamina D y
factores asociados en los niños y
adolescentes con diagnóstico de cáncer
infantil en un centro español.

Trabajo fin de estudio presentado por:	Nuria Benavent García
Tipo de trabajo:	Estudio observacional analítico
Director/a:	Adela Cañete Nieto
Fecha:	13 de septiembre 2021

Resumen

La deficiencia de vitamina D es frecuente en la población general, pero todavía más en pacientes con enfermedades crónicas, incluidos los niños y adolescentes con cáncer. Esta vitamina ejerce importantes funciones esqueléticas y extraesqueléticas y el mantenimiento de niveles adecuados es esencial para mejorar la respuesta a los tratamientos y disminuir el número de complicaciones que padecen.

Este trabajo analiza de forma transversal los niveles de vitamina D en tres grupos de pacientes controlados en una unidad de cáncer infantil: pacientes recientemente diagnosticados de cáncer infantil, en tratamiento activo y otros que se controlan en consultas externas tras haber finalizado el tratamiento. Esto se relaciona con otras variables: socio-demográficas, relacionadas con el tumor, con el estado nutricional y con otros parámetros analíticos. La mayoría de ellos mostraron altas tasas de déficit de vitamina D, sobretodo entre el sexo femenino, lo que a la larga se asocia con mayores tasa de complicaciones según la bibliografía.

Palabras clave: cáncer infantil, vitamina D, deficiencia vitamina D, suplementación vitamínica, tratamiento de soporte.

Abstract

Vitamin D deficiency is common in the world's population, but even more in patients with chronic diseases, including children and adolescents with cancer. This vitamin has important skeletal and extraskkeletal functions and the maintenance of the proper levels is essential to improve treatment response and to decrease the number of complications they suffer.

This study is a cross-sectionally one that analyzes vitamin D levels in three groups of patients controlled in a Childhood Cancer Unit: patients recently diagnosed with childhood cancer, under active treatment, and others who are monitored in outpatient clinics after finishing treatment. Other variables are studied: socio-demographic, tumor-related, nutritional status, and other analytical parameters. The majority of patients showed high rates of vitamin D deficiency, especially among females. All of this is associated with higher rates of complications according to the literature reviewed.

Key words: childhood cancer, vitamin D, vitamin D deficiency, vitamin supplementation, supportive treatment.

Índice de contenidos

1. Introducción	5
2. Marco teórico.....	5
3. Justificación.....	8
4. Objetivos.....	9
4.1. Objetivo principal:.....	9
4.2. Objetivos secundarios:.....	9
5. Metodología.....	9
5.1. Diseño del estudio:.....	9
5.2. Población	9
5.3. Criterios de exclusión	10
5.4. Variables	10
5.5. Análisis de los datos	11
5.6. Consideraciones éticas	12
6. Resultados.....	13
6.1. Descripción de la población:.....	13
6.2. Variables sociodemográficas:.....	16
6.3. Variables antropométricas:	16
6.4. Variables analíticas:.....	17
6.5. Estudios analíticos.....	18
7. Discusión.....	28
8. Conclusiones	32
9. Referencias bibliográficas.....	34
Anexos	40

1. Introducción

La ingesta adecuada de calcio y vitamina D son necesarias no sólo para el desarrollo óseo normal^{1,2,3}, sino que parece importante en el desarrollo y prevención de enfermedades extra-esqueléticas, como enfermedades cardiovasculares, inmunológicas e incluso el cáncer^{1,2,4,5,6}. El déficit de vitamina D se ha relacionado en diversos estudios epidemiológicos con hasta 18 tipos de cáncer, como el cáncer de colon, próstata y mama⁷. La vitamina D parece regular el proceso de tumorigénesis y contribuir en otros como la proliferación, diferenciación, apoptosis, autofagia, transición epitelio-mesénquima y angiogénesis⁸. En cáncer pediátrico, hay menos publicado, pero se postula que el mantenimiento de niveles suficientes de vitamina D en suero podría ser beneficioso para la prevención y el tratamiento del cáncer infantil^{9,10}.

2. Marco teórico

La mayor parte de la vitamina D se produce en el organismo gracias a la exposición solar, por el efecto que ejerce la radiación ultravioleta B (UVB) sobre la piel. Se definen niveles óptimos de vitamina D ≥ 30 ng/ml (75 nmol/l). Por debajo de esto, se considera que existe insuficiencia 20-29 ng/ml (50-74 nmol/l) o déficit < 20 ng/ml (50 nmol/l)^{1,2}. Para alcanzar estos valores, se recomienda que la población se exponga a la luz solar durante 15 minutos al menos 3 veces una semana¹¹. Además, es importante mantener una dieta adecuada ingiriendo alimentos ricos en vitamina D como pescados bacalao, anguila, salmón o sardinas. Así, se logra una síntesis adecuada de vitamina D, conocida como colecalciferol, que es la forma inactiva de la vitamina D. Para ser activa (**Figura 1¹²**), la vitamina D necesita sufrir 2 hidroxilaciones^{12,13,14,15}: la primera tiene lugar en el hígado, dando lugar a la 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) o calcidiol; y la segunda, fundamentalmente en el riñón, mediante la 1- α hidroxilasa, regulada por hormona paratiroidea (PTH), dando lugar a la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)D) o calcitriol.

Prevalencia del déficit de vitamina D y factores asociados en los niños y adolescentes con diagnóstico de cáncer infantil en un centro español.

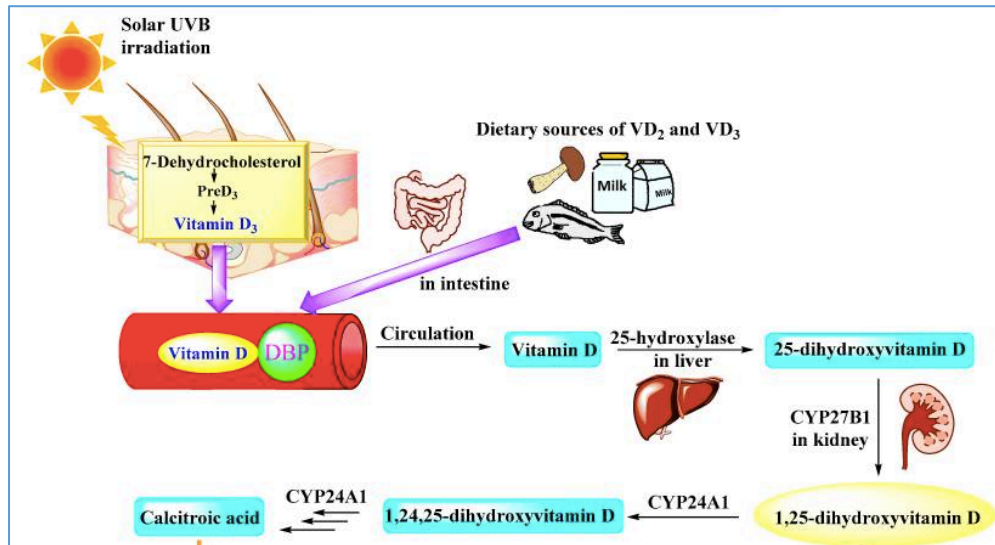


Figura 1. Producción y metabolismo de la vitamina D¹²

Tanto calcidiol como calcitriol son activos en el organismo, pero la segunda es 10 veces más potente a pesar de tener una concentración circulante en sangre 1.000 veces inferior y una vida media más corta de unas 2-4 horas. La vida media de 25(OH)D es de unos 15 días^{16,17} pero puede ser almacenada en el tejido adiposo durante varios meses y es considerada el mejor biomarcador para conocer el estado de la vitamina D¹⁸.

La vitamina D mejora la absorción intestinal de calcio y fósforo en el intestino delgado y la reabsorción de calcio en el riñón (figura 2¹²). Además, regula la formación y resorción ósea mediante la estimulación de la proliferación y diferenciación de preosteoblastos en osteoblastos. Los niveles adecuados de calcio y fósforo en sangre promueven la mineralización del esqueleto.

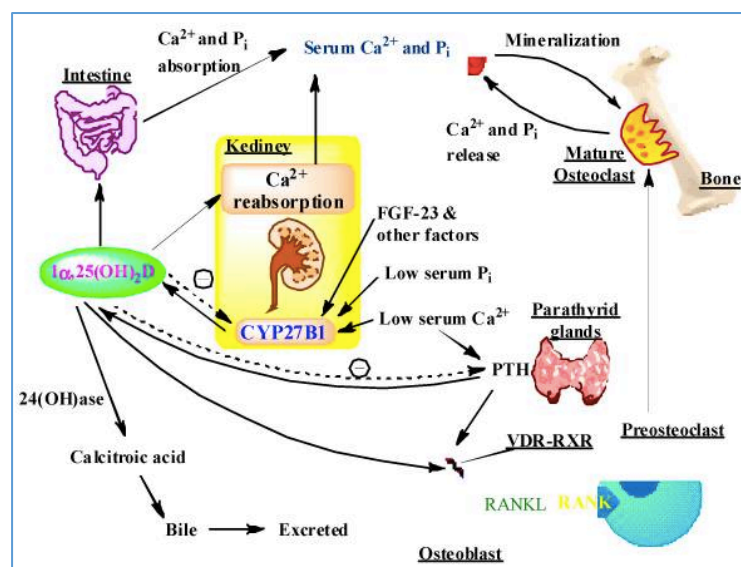


Figura 2: Los efectos de la 1 α , 25 (OH) 2D sobre el metabolismo fosfo-cálcico¹²

Pero la vitamina D no solo regula la homeostasis del calcio y el fósforo (**figura 3**¹²), sino que también tiene otras funciones, como la inhibición de la producción de renina en el riñón y la estimulación del páncreas para secretar insulina⁶. Interactúa con el receptor de la vitamina D (VDR) en la mama, el colon, la próstata y otros tejidos para regular una amplia variedad de genes que controlan la proliferación, inhiben la angiogénesis e inducen la diferenciación y la apoptosis. La regulación del crecimiento y la maduración celular son importantes para disminuir el riesgo de malignización de las células. Por último, la regulación de la síntesis de citocinas por linfocitos T activados y la síntesis de inmunoglobulinas por linfocitos B activados también está asociada con la vitamina D.

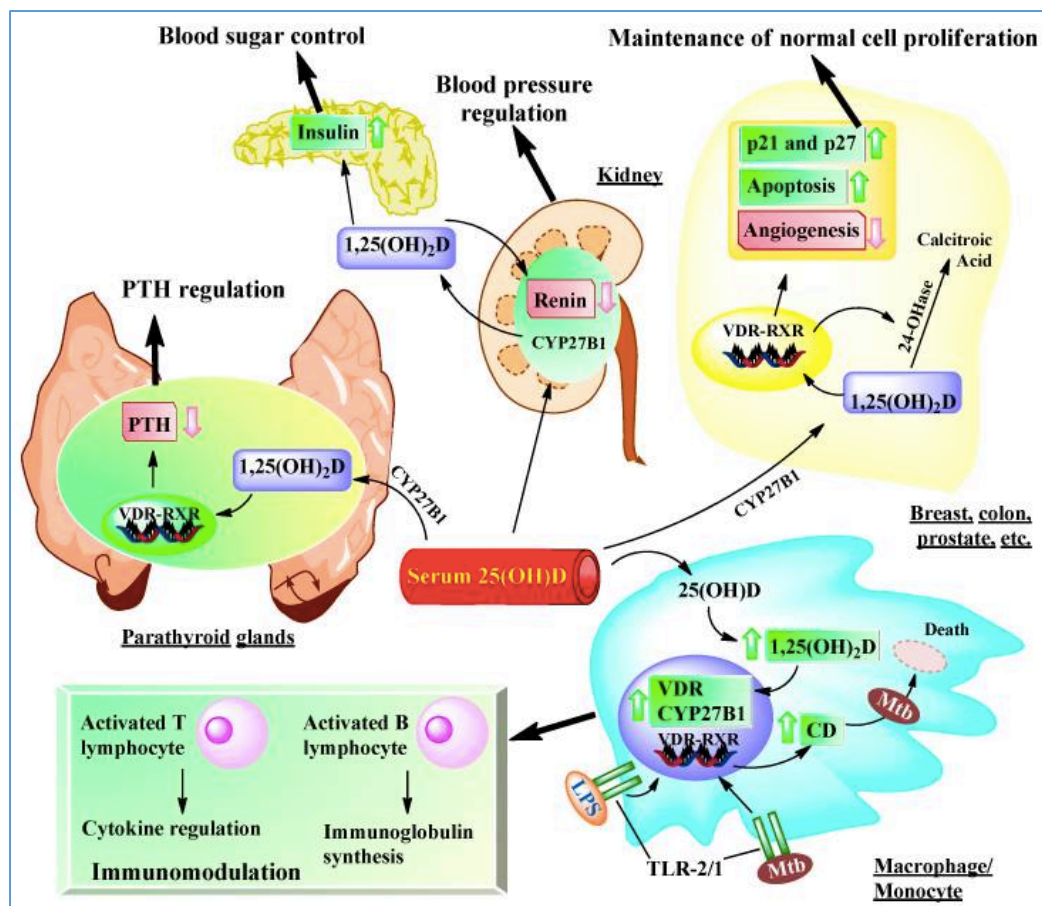


Figura 3. Funciones no musculoesqueléticas de la vitamina D.¹²

La insuficiencia de 25-hidroxivitamina D (25-OH D) es común en niños y adolescentes sanos en general en el mundo es frecuente, entre el 30-60%^{1,2}. Entre los factores de riesgo más importantes se encuentran: el sobrepeso y obesidad, la pigmentación de la piel más

oscura, menor tiempo de exposición al sol, tipo de alimentación pobre en pescado, y latitudes geográficas más nórdicas^{19,20,21}. En España, pese a las diferencias climatológicas de diferentes comunidades, la mayoría de los estudios realizados en niños sanos la prevalencia de este déficit puede llegar hasta en un 60%^{22,23,24}. En lugares soleados de España, la prevalencia es algo menor, pero se detecta hasta en una cuarta parte²⁵.

En cáncer pediátrico, parece que la deficiencia de vitamina D en los pacientes al diagnóstico, durante el tratamiento activo y durante el seguimiento a corto y largo plazo también es común^{26,27}. Existen diferencias a nivel mundial, siendo la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de 25 (OH) D más alta en Europa (41% y 59% respectivamente), seguido Oriente Medio (24% y 51% respectivamente) y Norteamérica (15% y 46% respectivamente)²⁸. Las diferencias pueden atribuirse a la variabilidad de las políticas de fortificación de alimentos, las pautas de suplementación con vitamina D y los factores geográficos, así como a las distintas etnias y culturas, como cubrir la ropa entre países. Además, existe asociación entre déficit de vitamina D y tasa de complicaciones durante el tratamiento quimioterápico tanto esqueléticas, como osteopenia, fracturas y osteonecrosis^{9,10} como extraesqueléticas, como infecciones bacterianas²⁹. La suplementación de este déficit contribuirá a disminuir dichas complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

3. Justificación

Por lo tanto, parece importante conocer la prevalencia de la deficiencia de vitamina D y ésta deberían determinarse en cada área geográfica por separado para plantear recomendaciones nacionales de suplementación. En nuestro medio, los estudios sobre la prevalencia de déficit de vitamina D en este grupo de población son escasos.

Por ello, nos planteamos conocer el estado de los niveles séricos de vitamina D en los niños y adolescentes con cáncer en seguimiento y su correlación con factores relacionados con la enfermedad, socio-demográficos y alteraciones metabólicas.

4. Objetivos

4.1.OBJETIVO PRINCIPAL:

Conocer la prevalencia de déficit de vitamina D en 3 grupos de estudio: pacientes pediátricos con cáncer recién diagnosticados, en tratamiento activo y en seguimiento a corto y largo plazo durante los meses de mayo y parte de junio en una Unidad de referencia de Oncología pediátrica localizada en el este de España.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Se plantea lo siguientes:

1. Asociar el estado de déficit de vitamina D con algunas variables epidemiológicas, tales como tipo de tumor, sexo, edad, fototipo personal y nivel de exposición solar.
2. Correlacionar el estado de déficit de vitamina D con los datos antropométricos.
3. Analizar los niveles de vitamina D con diferentes valores analíticos relacionados con el metabolismo fosfo-cálcico, albúmina, colesterol y la función renal.
4. Comparar cada grupo de estudio con sus variables y ver si existen diferencias significativas.

5. Metodología

5.1.DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio descriptivo transversal de la prevalencia de déficit de vitamina D durante el mes de mayo y junio de 2021 en pacientes con diagnóstico de cáncer infantil en una Unidad de referencia de Oncología pediátrica a los que se pudo entrevistar y accedieron a participar en el estudio.

5.2.POBLACIÓN

Se seleccionaron a pacientes mayores y menores de edad, entre 0 y 20 años, recientemente diagnosticados de cáncer, en tratamiento activo o en seguimiento en la Unidad de Oncología pediátrica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia, que acudieron a consultas externas o ingresaron en sala de hospitalización durante el periodo de

estudio y cuyos representantes legales desearon participar y firmaron el consentimiento informado. En los casos de pacientes entre 12 y 17 años y más de 18 años, afirmaron su deseo de participación y firmaron el consentimiento informado correspondiente.

Se dividieron en 3 grupos de estudio: los pacientes recientemente diagnosticados de un tumor infantil, los que se encontraban en tratamiento activo y los que recibieron seguimiento tras finalizar el tratamiento activo, tanto a corto como a largo plazo.

5.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron aquellos sujetos que no pudieron ser entrevistados el día de la visita, que no tenían ninguna analítica programada o a los que no se les pudo solicitar el estudio de la vitamina D en la analítica que se les había extraído.

5.4. VARIABLES

Las variables recogidas fueron:

- Variables relacionadas con la enfermedad: diagnóstico (tumores hematológicos, sólidos o del sistema nervioso central), fecha de diagnóstico, intensidad del tratamiento recibido y estado actual del tratamiento (tratamiento activo o fecha de finalización de éste). Estos datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica (Orion Clinic®).
- Variables sociodemográficas: mediante la exploración física, se obtuvo el fototipo del paciente (del 1 al 6, según la escala de Fitzpatrick³⁰, obtenido mediante exploración física). A continuación, mediante una entrevista estructurada, se preguntó sobre promedio de exposición al sol, suplementación con vitamina D (durante la época de lactante y posteriormente) y tipo de alimentación recibida (buena, si incluye todo tipo de alimentos y semanalmente, regular: si incluye algunas frutas, verduras y pescado, aunque no todas la semanas, o mala: cuando la ingesta de frutas, verduras y pescado es muy escasa o prácticamente nula).
- Variables antropométricas: peso, talla y tensión arterial el día de la visita. Con estos valores, se determinaron los percentiles ajustados a la edad y sexo de las tensiones arteriales y se calculó el IMC y el z-score del IMC según el sexo y la edad³¹, dado que

ha resultado ser un parámetro más fiable que los percentiles para evaluar el estado nutricional de los pacientes. Se considera que:

- z-score entre -1 y -1,9 es malnutrición leve.
 - z-score entre -2 y -2,9 es malnutrición moderada.
 - por debajo de un z-score de -3 es malnutrición severa.
 - z-score entre 1,04-1,64 es sobrepeso.
 - Por encima de z-score 1,64 se considera que hay obesidad
- Variables analíticas: por medio de una analítica extraída a primera hora de la mañana, se estudiaron en el laboratorio de nuestro hospital los niveles de 25- OH- vitamina D, hormona paratiroidea, calcio, fósforo, creatinina, albúmina y colesterol. Se estimó el filtrado glomerular según Schwartz para menores de 18 años y según Cockcroft-Gault para >18 años^{32,33,34}. Se calcularon los estadios correspondientes al daño renal agudo según las guías KDIGO 2012³⁵.

El método empleado para la cuantificación de la 25-OH-vitamina D fue la quimioluminiscencia (DiaSorin, Inc, Stillwater, MN, EE. UU.).

Se consideraron 3 categorías según los niveles de 25-OH-vitamina D en suero: deficiencia si niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/ml (< 50 nmol/l), insuficiencia si niveles entre 20 y 30 ng/ml (50-75 nmol/l) y suficiencia si niveles superiores a 30ng/ml (\geq 75 nmol/l)^{1,2,36}.

De los sesgos derivados de variables hay que destacar el sesgo de memoria, que se pudo producir al no recordar adecuadamente el tipo de alimentación que reciben, o el nivel de exposición al sol o el haber recibido suplementos de vitamina D.

5.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para conocer las variables que seguían una distribución normal frente a las que no, se empleó el test de Kolmogorow-Smirnov. Para comparar las variables cuantitativas entre 2 grupos que seguían una distribución normal se utilizó el test paramétrico t de Student y para 3 o más grupos, el test de ANOVA. Para las variables cuantitativas que no cumplían con una distribución normal, se utilizaró el test U de Mann-Whitney para comparar 2 grupos y el test de Kruskal-Wallis para 3 o más grupos. Entre las distintas variables cuantitativas, se llevó a cabo un análisis univariante.

5.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Instituto de investigación Sanitaria la Fe (IIS la Fe), en mayo 2021, con número de registro 2021-351-1, donde se constata que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

Todos los datos se registraron en un documento de Excel[®], disociados, por lo que en ningún momento se puede conocer la identidad de los sujetos en las hojas de datos. Los datos obtenidos en el presente estudio no se podrán emplear para investigaciones futuras salvo consentimiento previo del paciente y previa aprobación del CEIm.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajusta a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) . De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, cada uno de los pacientes pueden ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición, cancelación de datos, limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos y solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad).

6. Resultados

Se pudieron entrevistar a un total de 76 pacientes. Finalmente, se incluyeron un total de 73 pacientes. Se excluyeron 3 por falta de datos sobre los niveles de vitamina D en la analítica.

De los 73 pacientes, 29 son mujeres (38.7%) y 44 varones (60.3%), con una media de edad 120,8 meses (edad mínima 12 meses, edad máxima 272 meses).

6.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN:

El diagnóstico más frecuente de los pacientes fue de tumores hematológicos (n=41, 56%), seguido de tumores sólidos (n=27, 37%) y tumores del sistema nervioso central (n=5, 7%). La distribución se detalla en el **gráfico 1**.

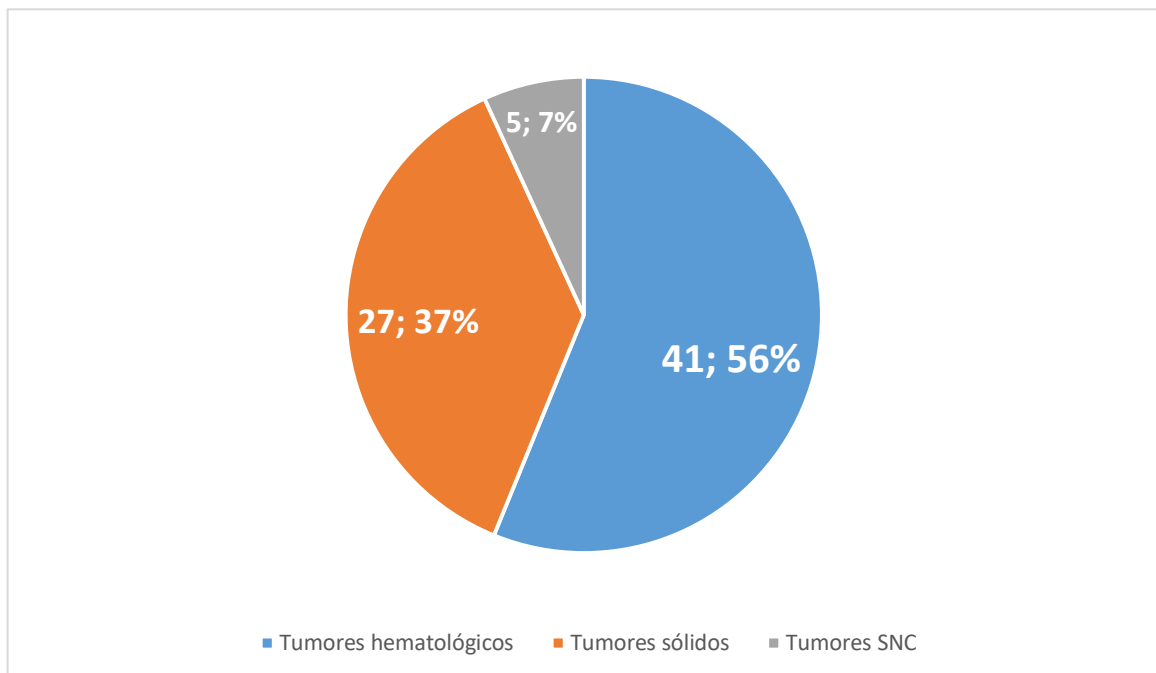


Gráfico 1. Distribución de la muestra por tipo de tumor.

El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico fue de 32,6 meses (rango 0-175). Siete pacientes (9,6%) habían sido diagnosticados recientemente (estudio realizado al diagnóstico de la enfermedad), 39 (53.4%) pacientes estaban en tratamiento activo (media desde el diagnóstico de 16,4 meses, rango 1-117), y 27 (37%) son pacientes que habían finalizado el tratamiento y se encontraban en seguimiento (tiempo medio desde el diagnóstico 64,3, rango 8-175).

En la mayoría de los pacientes (n=43, 58,9%) había transcurrido más de 12 meses desde el diagnóstico. Los **gráficos 2 y 3** muestran la distribución de los pacientes según el momento del diagnóstico y la agrupación por pacientes según el tiempo en meses que había transcurrido desde el diagnóstico.

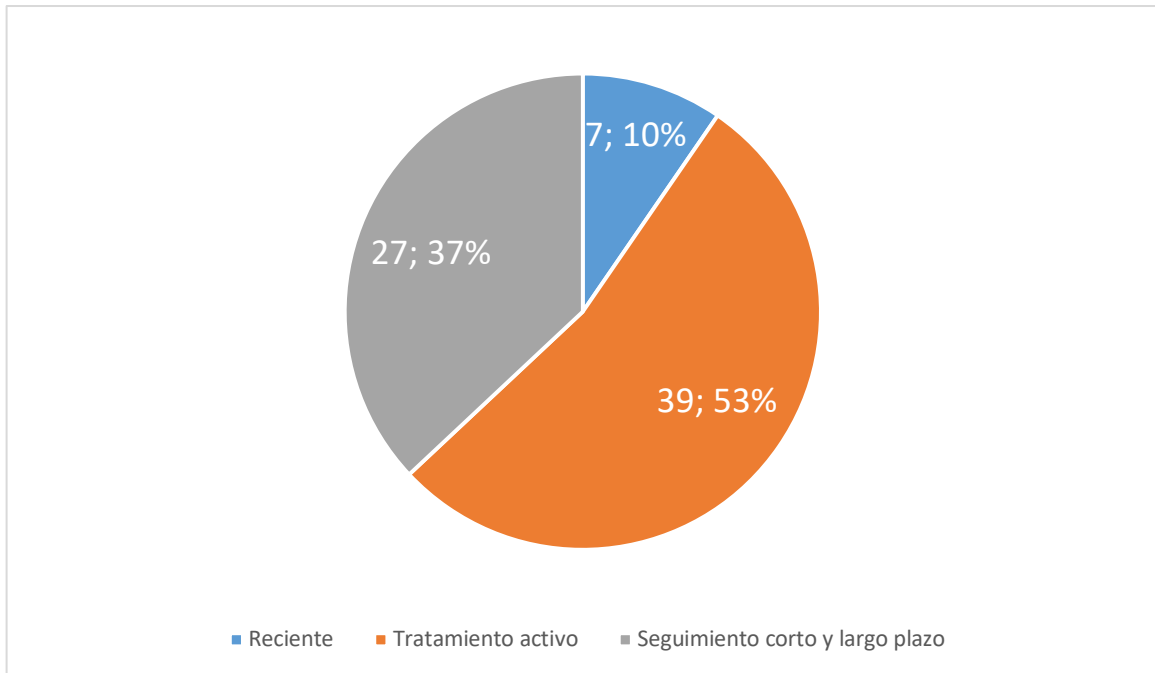


Gráfico 2. Distribución de la muestra según el momento del diagnóstico.

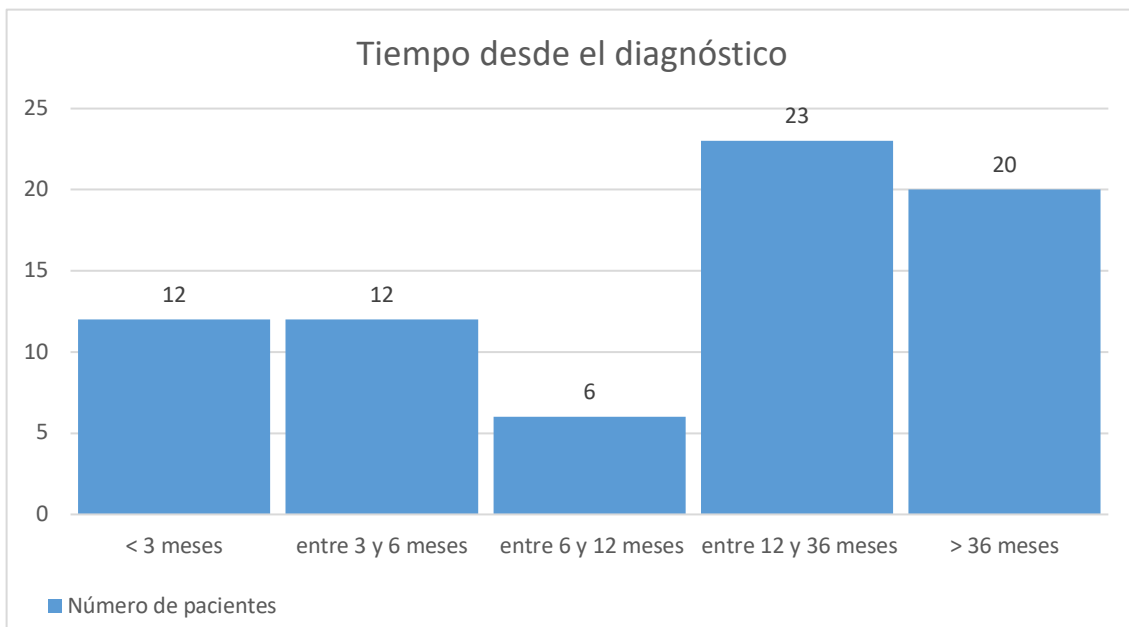


Gráfico 3. Distribución de la muestra según los meses agrupados transcurridos desde el diagnóstico.

En cuanto a la intensidad del tratamiento, 4 necesitaron sólo cirugía (5,5%). Recibieron quimioterapia intensiva 25 (34,2%) por ser tumores metastásicos o leucemias y linfomas de alto riesgo. El resto, 44 pacientes (60,3%), no cumplían estos criterios. Los detalles de la edad, sexo, meses desde el diagnóstico, fase del tratamiento e intensidad del tratamiento por grupo de tumor se encuentran en la **tabla 1**.

Tabla 1. Sexo, edad, meses desde el diagnóstico, fase del tratamiento e intensidad del tratamiento por grupo de tumor.

		Tumores hematológicos N=41	Tumores sólidos N=27	Tumores sistema nervioso central N=5
Sexo	Varón	24	16	4
	Mujer	17	11	1
Edad (meses)	Media	132,63	111,00	76,20
	Mínimo	30,00	12,00	16,00
	Máximo	272,00	239,00	128,00
Meses desde el diagnóstico	Media	39,85	23,59	22,00
	Mínimo	0,00	0,00	4,00
	Máximo	175,00	101,00	77,00
Fase del tratamiento	Diagnóstico reciente	4	3	0
	Tratamiento activo	20	14	5
	Fuera de tratamiento	17	10	0
Intensidad del tratamiento	Cirugía n=4	1	3	0
	Intermedio N=44	29	13	2
	Intensivo N=25	11	11	3

6.2.VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS:

La mayoría de los pacientes tenían un fototipo 2 (n=34, 46,6%) y 3 (n=20, 27,4%) y la minoría 1 (n=3, 4,1%) y 4 (n=4, 5,5%). Ningún paciente tenía fototipo 5 ni 6.

La mayoría de los acompañantes y/o pacientes, referían hábitos alimentarios malos (n=44, 60,3%) o regulares (n=12, 16,4%). Un pequeño porcentaje tenía hábitos alimentarios buenos (n=5, 6,8%).

La mayoría de los familiares afirmaban que su hijo sí tenía buenos hábitos en cuanto a la exposición solar (n=56, 76,7%), intentando tomar el sol, bien en la ventana o en la terraza, evitando las horas punta del día. Cinco pacientes (6,9%) afirmaron que la exposición al sol era prácticamente nula.

6.3.VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS:

La gran mayoría de los pacientes presentaban un estado de nutrición normal (n=42, 57,5%). Once pacientes (15,1%) presentaban malnutrición leve. Una minoría, sobrepeso (n=4, 5,5%), obesidad (n=4, 5,5%) y malnutrición moderada (n=3, 4,1%). Ver distribución en **gráfico 4**.

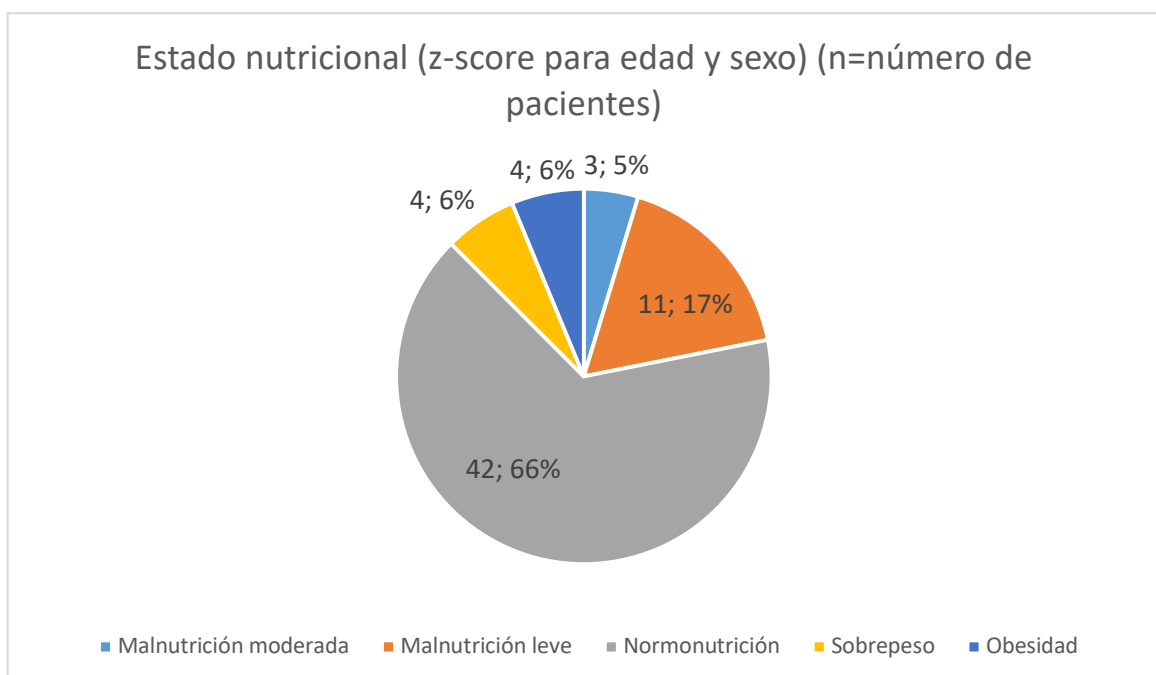


Gráfico 4. Distribución de la muestra según el estado nutricional.

En cuanto a las tensiones arteriales, la gran mayoría de los pacientes tenían valores normales de tensión arterial (n=40). Dos llevaban tratamiento antihipertensivo.

Del resto (n=16, 29%), presentaban parámetros de prehipertensión sistólica (n=1, 2%) o diastólica (n=5, 9%) o ambas (n=3, 5%) e hipertensión sistólica (n=2, 4%) o diastólica (n=4, 7%) o ambas (n=1, 2%). Ver detalles en **gráfico 5**. Tres de éstos llevaban tratamiento antihipertensivo, que se fue ajustando según estas cifras. El resto tuvieron cifras tensionales normales en controles posteriores.

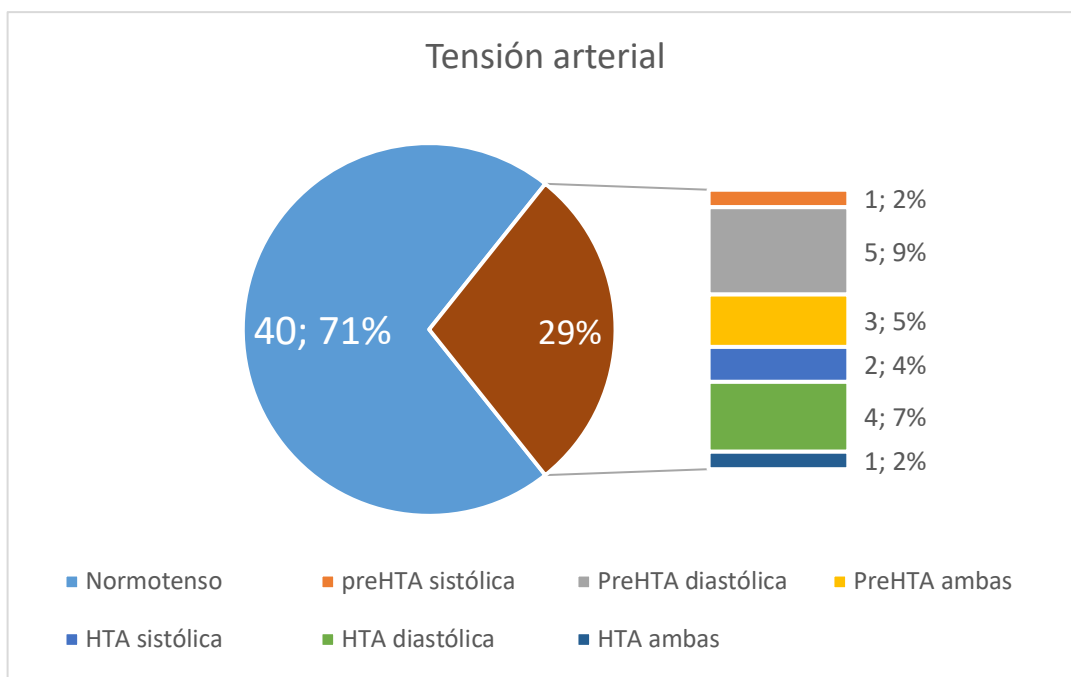


Gráfico 5. Distribución de la muestra según si eran normotensos o no. En caso de no serlo, se detalla si tenían hipertensión arterial (HTA) sistólica, diastólica o ambas o si estaba en rango de prehipertensión (preHTA).

6.4.VARIABLES ANALÍTICAS:

La media de niveles de vitamina D en sangre en el conjunto de pacientes fue 21,85 ng/mL, con un mínimo de 6 ng/mL y un máximo de 46 ng/mL. Por rangos, presentaron déficit de vitamina D 29 pacientes (39,7%), niveles insuficientes 34 (46,6%) y niveles óptimos 10 pacientes (13,7%).

Del total de los pacientes (n=73), estaban en tratamiento previo con vitamina D oral diaria 3 pacientes a dosis profilácticas. Dos de ellos lactantes y uno por antecedente de fractura ósea patológica. Dos de ellos tenían niveles óptimos y uno niveles insuficientes pese al tratamiento. Un paciente

La mayoría de los pacientes (n=44, 62%) tuvieron niveles normales de hormona paratiroidea (entre 15-68,3 pg/mL). Veintiséis pacientes (36,6%) asociaron hiperparatiroidismo y uno (1,4%) hipoparatiroidismo.

Se considera hipoalbuminemia cuando la cifra de albúmina está por debajo de 3,2 mg/dL. Del total de casos medidos (n=71), se detectó hipoalbuminemia en 3 (4,1%). El resto tenían parámetros normales.

En cuanto al calcio, la mayoría de los pacientes (n=67, 91,8%) presentaron cifras de calcio normal (entre 8,5-10,2 mg/dL). Dos pacientes (2,7%) presentaron cifras de hipocalcemia (valores 8,1 y 8,3 mg/dL) y uno hipercalcemia leve de 10,3 mg/dL (1,4%). Del total de pacientes, sólo 1 llevaba tratamiento con calcio, con niveles séricos de calcio normales (10 mg/dL).

El 100% (n=71) tenían valores normales de fósforo y ninguno llevaba tratamiento con suplementos de éste. La mayoría de los pacientes estudiados (n=64) tenían cifras de colesterol total por debajo de 200 mg/dL. Cuatro (5,8%) tenían cifras superiores a 200 mg/dL.

En referencia al filtrado glomerular estimado, la gran mayoría de los pacientes (n= 51, 87,9%) tenían un FGe por encima de 90 ml/min/1,73m². Sólo 7 pacientes (12,1%) lo tenían levemente disminuido, con cifras mínimas de 74 ml/min/1,73m², que corresponde con un estadio G2 según las guías KDIGO 2012, que supone un riesgo bajo de progresión a enfermedad renal crónica si no asocia otros marcadores³⁵.

6.5. ESTUDIOS ANALÍTICOS

Cinco de cada siete (71.4%) pacientes con diagnóstico reciente asociaron déficit (<20 ng/mL) o insuficiencia (20-30 ng/mL) de vitamina D, 33 de 39 (84,6%) durante el tratamiento activo y 25 de 27 (92.6%) durante el seguimiento (**gráfico 6**). Las medias de esta agrupación se detallan en la **tabla 2**.

Tabla 2. Niveles de vitamina D medios, máximos y mínimos según el momento del diagnóstico, junto con la agrupación de la muestra según el estado de la vitamina D.

	N	Niveles séricos de vitamina D (ng/mL)			Número de pacientes agrupados según estado de vitamina D en sangre		
					Deficiencia	Insuficiencia	Niveles óptimos
		Media	Mínimo	Máximo	<20 ng/mL	20-30 ng/mL	>30 ng/mL
DIAGNÓSTICO RECIENTE	7	25,76	13,90	37,00	2 (28,6%)	3 (42,8%)	2 (28,6%)
					5 (71,4%)		
TRATAMIENTO ACTIVO	39	20,29	6,00	46,00	20 (51,3%)	13 (33,3%)	6 (15,4%)
					33 (84,6%)		
FUERA DE TRATAMIENTO	27	23,10	10,70	38,90	7 (25,9%)	18 (66,7%)	2 (7,4%)
					25 (92,6%)		
Total	73	21,85	6,00	46,00	29	34	10

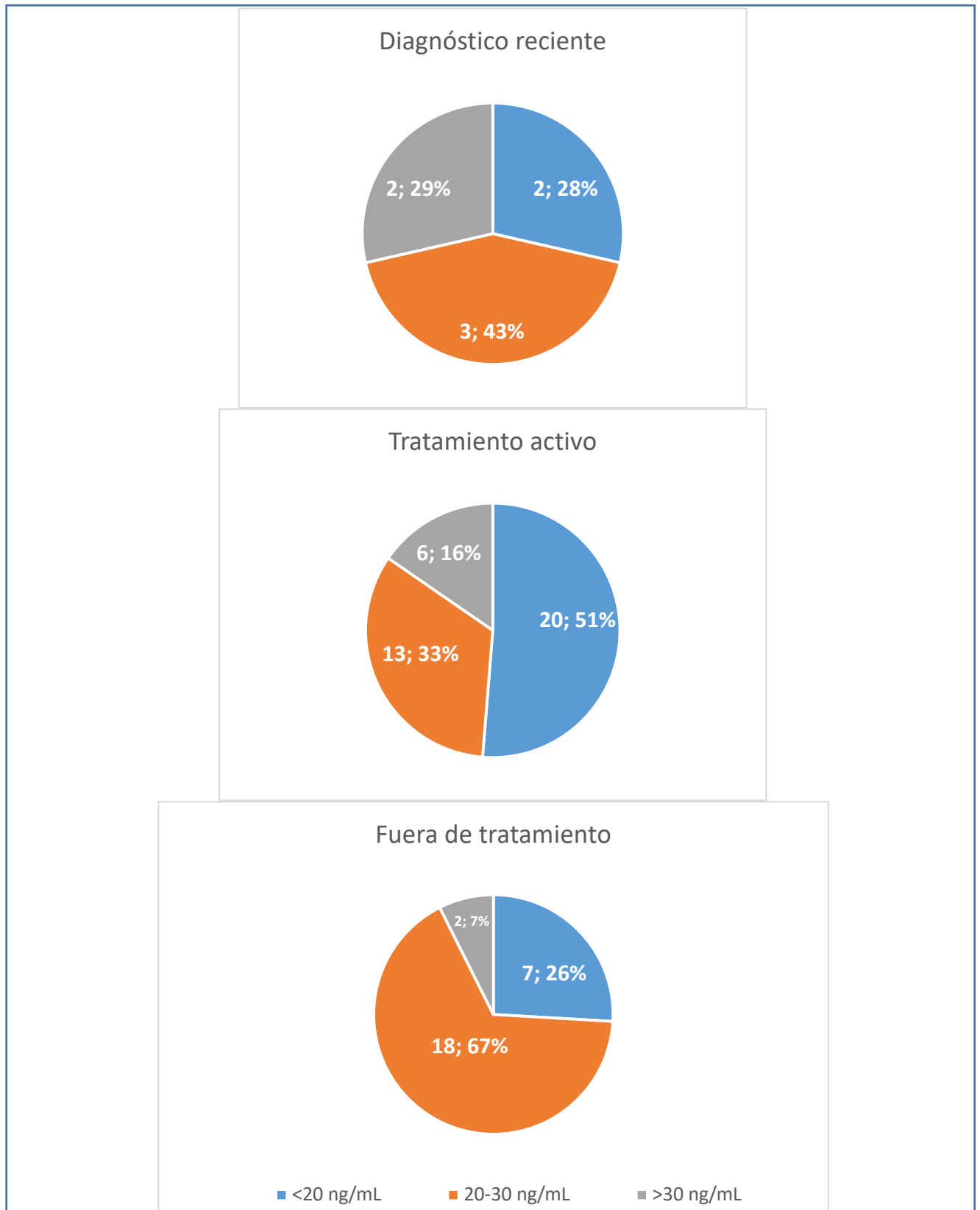


Gráfico 6. Distribución de la muestra según momento del diagnóstico en 3 gráficos, divididos a su vez según el estado de la vitamina D: déficit <20 ng/mL, insuficiente 20-30 ng/mL y niveles óptimos >30 ng/mL.

Por sexos, los varones mostraron niveles superiores de vitamina D con una media= 23,8 ng/mL (IC 95%: 21,22-26,44) con respecto a las mujeres, con una media de 18,84 ng/mL (IC 95% 16,21-21,46). Esta diferencia fue estadísticamente significativa.

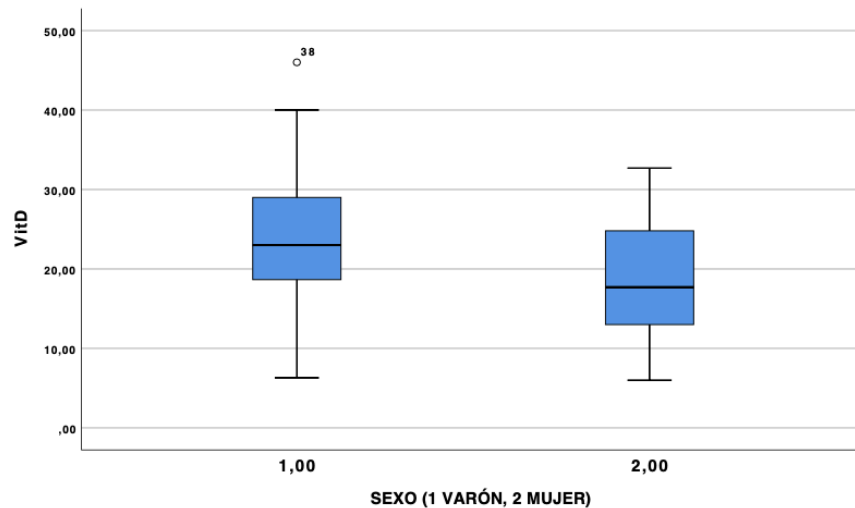


Gráfico 7. Diagrama de cajas con la representación de la mediana y los cuartiles de la vitamina D según el sexo de los pacientes.

Se analizó la edad media en meses según los niveles de vitamina D agrupados por deficiencia, insuficiencia y valores óptimos y se detectó que la edad era superior de aquellos con déficit (**tabla 3**). Se llevó a cabo una regresión lineal, donde se observa una correlación negativa entre los niveles de vitamina D con la edad, pero no es estadísticamente significativa y no se pudo generar ningún modelo.

Tabla 3. Edad media, mínima y máxima distribuyendo la muestra la muestra según el estado de la vitamina D.

Niveles séricos de vitamina D agrupados (ng/mL)	Edad (meses)		
	Media	Mínimo	Máximo
<20	139,17	34,00	232,00
20-30	104,65	16,00	239,00
>30	122,20	12,00	272,00

Según el diagnóstico, los que presentaron menores niveles de vitamina D en sangre fueron los pacientes con tumores sólidos, con una media de 20,09 ng/mL (mín 10,5 y máx. 38,9 ng/mL). Los pacientes con diagnóstico de tumor del sistema nervioso central fueron que mayores tasas de vitamina D en sangre tuvieron, con una media de 28,4 ng/mL (mín 22,4 y máx 40 ng/mL). Los pacientes afectos de tumores hematológicos tuvieron una media de 22,2 ng/mL de vitamina D en sangre. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,1$). Ver detalles en **tabla 4**.

Hasta el 88,8% de los pacientes con diagnóstico de tumor sólido tenían niveles insuficientes o deficientes de vitamina D, cifras ligeramente menores en los pacientes con tumores hematológicos (83,3%) y con tumores del sistema nervioso central (80%).

Tabla 4. Niveles de vitamina D medios, máximos y mínimos según el momento del diagnóstico, junto con la agrupación de la muestra según el estado de la vitamina D.

	Niveles séricos de vitamina D (ng/mL)			Número de pacientes agrupados según estado de vitamina D en sangre		
				Deficiencia	Insuficiencia	Niveles óptimos
	Media	Mínimo	Máximo	<20 ng/mL	20-30 ng/mL	>30 ng/mL
Tumores hematológicos N=41	22,2	6	46	17 (41,4%)	18 (43,9%)	6 (14,6%)
				35 (83,3%)		
Tumores sólidos N=27	20,09	10,5	38,9	12 (44,4%)	12 (44,4%)	3 (11,2%)
				41 (88,8%)		
Tumores SNC N= 5 (6,8%)	28,4	22,4	40	0	4 (80%)	1 (20%)
				4 (80%)		
Total	21,85	6,00	46,00	29	34	10

Si analizamos los niveles de vitamina D respecto a los meses de seguimiento desde el diagnóstico, se detecta una caída en la media de los niveles de vitamina D entre los 3 y 6 meses desde el diagnóstico (17,65 ng/mL, IC 95% 13,29-22). Entre los 6-12 meses, es cuando se detecta una mayor variabilidad en los niveles de vitamina D de los pacientes (media 19,5 ng/mL, IC 95% 8,4-31). Estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p > 0,075$).

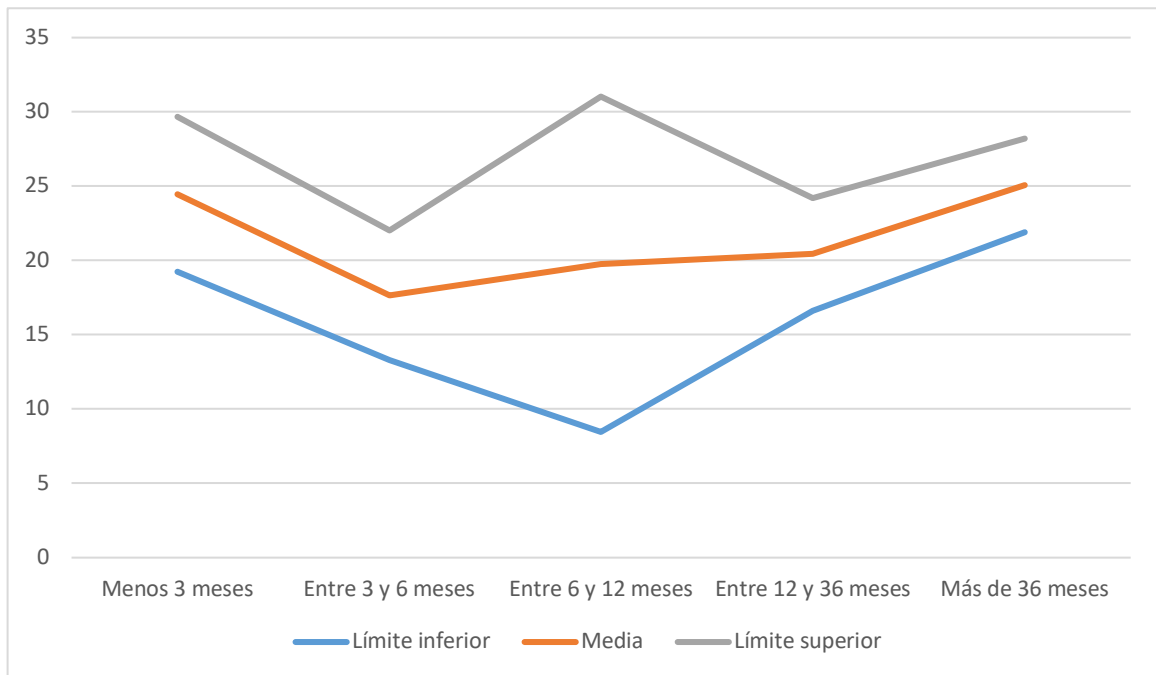


Gráfico 6. Media y los límites inferiores y superiores de los niveles de vitamina D de los pacientes según los meses que habían transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad.

Cuando agrupamos a los pacientes por intensidad de tratamiento recibido, los que necesitaron sólo tratamiento quirúrgico ($n=4$) tienen una media de los niveles de vitamina D es de 19,7 ng/mL (mínimo 13-máximo 23). En los tumores metastásicos o leucemias de alto riesgo ($n=25$), la media resultó ser de 22 ng/mL (mínimo 10,5 y máximo 40). Para el resto ($n=44$), la media fue de 21,9 ng/mL (mínimo 6 y máximo 46). Estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p > 0,089$). Si clasificamos al tratamiento según si ha sido sólo quirúrgico ($n=4$) y otro con quimioterapia ($n=69$), observamos que se mantiene la misma tendencia y la media de la vitamina D de aquellos que han recibido quimioterapia es similar, 21,97 ng/mL. Se detallan las agrupaciones en la **tabla 5**.

Tabla 5. Niveles medios de vitamina D según la intensidad del tratamiento intensivo: sólo quirúrgico, intermedio e intensivo (aquellas leucemias de alto riesgo o tumores metastásicos). Se añaden los parámetros mínimos (mín) y máximos (máx.) de cada grupo, así como En naranja, se añade la agrupación entre el grupo de intermedios y el grupo que recibió el tratamiento intensivo.

Intensidad del tratamiento recibido	N	Niveles séricos de vitamina D (ng/mL)			Número de pacientes agrupados según estado de la vitamina D en sangre		
					Deficiencia	Insuficiencia	Niveles óptimos
		Media	Mín.	Máx.	<20 ng/mL	20-30 ng/mL	>30 ng/mL
Sólo quirúrgico	4	19,70	13,00	23,00	1	3	0
Intermedio	44	21,91	6,00	46,00	18	19	7
QT	69	21,97	6	46	28	31	10
Intensivo	25	22,08	10,50	40,00	10	12	3
Total	73	21,85	6,00	46,00	29	34	10

En la **tabla 6** se agrupan los pacientes según fototipos. En la **tabla 7**, según el tipo de alimentación y en la **tabla 8**, según hábitos en cuanto a la exposición solar (n=56, 76,7%), intentando tomar el sol, bien en la ventana o en la terraza, evitando las horas punta del día. Los resultados obtenidos no fueron estadísticamente significativos.

Tabla 6. Niveles medios, mínimos y máximos de vitamina D según el fototipo de los pacientes.					
Fototipo paciente	N	Niveles de vitamina D (ng/mL)			p
		Media	Mínimo	Máximo	
1,00	3	25,33	20,00	28,00	0,894
2,00	34	22,52	10,00	46,00	
3,00	20	21,53	6,00	40,00	
4,00	4	22,12	6,30	32,50	
Total	61	22,3066	6,00	46,00	

Tabla 7. Niveles medios, mínimos y máximos de vitamina D según los hábitos alimentarios de los pacientes.					
		Niveles de vitamina D (ng/mL)			p
Hábitos alimentarios	N	Media	Mínimo	Máximo	0,261
Bueno	5	24,58	13,00	29,00	
Regular	12	18,97	6,30	32,70	
Malos	44	22,96	6,00	46,00	
Total	61	22,31	6,00	46,00	

Tabla 8. Niveles medios, mínimos y máximos de vitamina D según los hábitos de exposición solar de los pacientes.					
		Niveles de vitamina D (ng/mL)			p
Hábitos de exposición solar	N	Media	Mínimo	Máximo	0,598
Sol	56	22,10	6,00	46,00	
Poco sol	4	24,27	10,00	32,00	
Muy poco sol	1	15,00	15,00	15,00	
Total	61	22,13	6,00	46,00	

Los niveles de vitamina D según el estado nutricional estimado por el z-score del IMC y según la tensión arterial tampoco obtuvieron resultados estadísticamente significativos. Se detalla la mediana de los niveles de vitamina D según el estado nutricional y la tensión arterial, junto con los mínimos y máximos valores en la **tabla 9**.

Tabla 9. Niveles medios, mínimos y máximos de vitamina D según los el estado nutricional medido por z-score y el estado de la tensión arterial.					
		Niveles de vitamina D (ng/mL)			P
Estado nutricional (según niveles de zscore) p>0,05	N	Mediana	Mínimo	Máximo	0,6
Malnutrición moderada	3	29,3	10,00	40,00	
Malnutrición leve	11	19,5	11,90	32,00	
Normonutrición	42	21,90	6,30	46,00	
Sobrepeso	4	19,35	13,90	27,40	
Obesidad	4	20,1	6,00	23,00	
Total	64	21,1	6,00	46,00	
Tensión arterial p>0,05	N	Media	Mínimo	Máximo	0,5
Normotensos	40	23,65	10,00	46,00	
Pre-HTA (sistólica, diastólica o ambas)	9	18,3	6,00	37,00	
HTA (sistólica, diastólica o ambas)	7	22,4	19,00	27,30	
Total	56	22,6	6,00	46,00	

La media de los niveles de vitamina D según los niveles de albúmina, calcio y colesterol se detallan en la **tabla 10**. Aunque resultados no fueron estadísticamente significativos, aquellos con hipoalbuminemia, hipocalcemia e hipercolesterolemia muestran niveles de vitamina D menores.

La media de niveles de vitamina D en aquellos pacientes con función glomerular adecuada (FGe >90ml/min/1,73m²) fue 20,46 ng/mL (mínimo 6 ng/mL -máximo 46 ng/mL) y la de aquellos con estadio II de daño renal (FGe 60-90ml/min/1,73m²) fue superior, 28,29 ng/mL (mínimo 17 ng/mL -máximo 40 ng/mL).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de vitamina D y los niveles de PTH. Aquellos pacientes con hiperparatiroidismo asociaron niveles de vitamina D más bajos. Se detallan medias y máximos y mínimos de los niveles de vitamina D según los rangos de los niveles de PTH en la **tabla 11**.

Tabla 10. Niveles medios, mínimos y máximos de vitamina D según los el estado nutricional medido por z-score y el estado de la tensión arterial.					
		Niveles de vitamina D (ng/mL)			p
Niveles de albúmina (mg/dL)	N	Media	Mínimo	Máximo	0,056
<3,2	3	12,83	6,00	22,50	
>3,2	68	22,25	6,30	46,00	
Total	71	21,85	6,00	46,00	
Niveles de calcio (mg/dL)	N	Media	Mínimo	Máximo	0,222
<8,5	2	12,15	6,00	18,30	
8,5-10,2	67	21,70	6,30	46,00	
>10,2	1	26,70	26,70	26,70	
Total	70	21,50	6,00	46,00	
Colesterol (mg/dL)	N	Media	Mínimo	Máximo	0,669
<200	64	22,13	6,00	46,00	
>200	4	20,30	17,00	22,40	
Total	68	22,03	6,00	46,00	

Tabla 11. Niveles medios, mínimos y máximos de vitamina D según los niveles de hormona paratiroidea (PTH).					
		Niveles de vitamina D (ng/mL)			p
Niveles de PTH (pg/mL)	N	Media	Mínimo	Máximo	0,000
<15	1	28,10	28,10	28,10	
15-68,3	44	24,68	10,80	46,00	
>68,3	26	16,87	6,00	28,00	
Total	71	21,87	6,00	46,00	

7. Discusión

Este nuestro estudio demuestra que existe una alta prevalencia de insuficiencia o déficit de vitamina D sérica en los pacientes con diagnóstico de cáncer infantil de nuestro medio durante el final de la primavera. Sólo el 13,7% tenía niveles óptimos. El déficit era más frecuente en los pacientes controlados a largo plazo, donde hasta el 92% de los pacientes asociaban niveles insuficientes o deficientes de vitamina D. Sin embargo, los pacientes en tratamiento activo tuvieron una cifra media total de vitamina D más baja. Estos resultados son más preocupantes comparados con estudios previos realizados en pacientes con cáncer, donde hasta el 65% de los casos asociaban cifras por debajo de los niveles óptimos^{9,37,38,39}. En países como Finlandia, donde la suplementación a los pacientes oncológicos es sistemática, esta cifra desciende al 13%⁴⁰.

Si analizamos el déficit de vitamina D por tipos de tumor infantil, es más habitual en los tumores sólidos frente a los hematológicos⁹. En estos y otros estudios realizados en población con cáncer pediátrico, también se ha descrito que es más frecuente entre las mujeres o aquellos con fototipos más oscuros^{9,26}. Esto último también se ha descrito en la población general, ya que los individuos con mayor contenido de melanina en la piel necesitan más luz ultravioleta (UV) para sintetizar la vitamina D3 que aquellos con menos melanina, lo que resulta en tasas más altas de déficit de vitamina D⁴¹. La latitud y el grado de exposición al sol parecen ser factores protectores^{9,26}. Nuestros datos son coincidentes.

La edad también es un factor importante. Durante los primeros años de vida es esencial mantener unos niveles adecuados de vitamina D⁴² para conseguir un pico de masa ósea correcto, existiendo dos periodos críticos: durante los 3 primeros años de vida y en la pubertad. Parece que en los adolescentes la prevalencia de hipovitaminosis D es mayor²³. En nuestro estudio, aunque sí que parece haber cierta relación, no se han detectado diferencias significativas, quizá por la escasez y heterogeneidad de la muestra escogida.

El estado nutricional en la población general es un condicionante en la aparición de este déficit. En torno a un 70% de los pacientes pediátricos obesos sin otras patologías, asociaron déficit de vitamina D^{23,43}. Esto también se cumple en pacientes con antecedente de cáncer infantil controlados a largo plazo³⁷. En nuestro estudio, se ha seguido la misma tendencia, aunque sin obtener resultados estadísticamente significativos. Debido a la liposolubilidad de

la vitamina D, ésta se almacena en el tejido adiposo y son necesarias ingestas más altas de vitamina D en estos sujetos para mantener niveles normales¹¹.

Entre los factores analíticos, la hipoalbuminemia, que también está relacionada con el estado nutricional, se ha asociado con mayor déficit de vitamina D y con mayor riesgo de osteoporosis a largo plazo y problemas esqueléticos. Dos pacientes de nuestro estudio padecen problemas óseos (Osteonecrosis y fracturas óseas) aunque desconocemos los niveles de vitamina D en el momento en el que se diagnosticaron estos problemas, pero a día de hoy siguen con niveles no óptimos, uno de ellos pese a tratamiento con vitamina D.

A nivel fisiológico, se sabe que una elevación de la PTH es consecuencia de hiperfosfatemia, hipocalcemia y niveles bajos de la forma activa de vitamina D. En nuestro estudio se detectó que existía una relación estadísticamente significativa entre aquellos pacientes que tenían déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo. Entre los principales problemas de la elevación de la PTH son la aparición de complicaciones como enfermedad cardiovascular, con aumento de la presión arterial y aterosclerosis y aumento de la resistencia a la insulina, predisponiendo a síndrome metabólico y diabetes y aumento de la mortalidad^{12,44}. Por lo que es especialmente importante la suplementación con vitamina D en estos casos de déficit.

En los pacientes con enfermedad renal crónica, también se han descrito mayores tasas de déficit de vitamina D. En nuestro grupo de estudio, ningún paciente tuvo un $FGe < 60$ ml/min/1,73m² (estadio III de daño renal), pero, paradójicamente, se observan mayores tasas de niveles de vitamina D en aquellos con menor filtrado, dato que probablemente esté sesgado por el número de pacientes (n=7).

Por tanto, los pacientes pediátricos con cáncer son un grupo de riesgo para padecer déficit de vitamina D, hecho evidente puesto que se debe evitar la exposición solar para evitar la fototoxicidad de los tratamientos⁹. Además, el estado de inmunodepresión de los pacientes, los ingresos recurrentes por infecciones y el malestar que suele provocar la quimioterapia hace que se limite la actividad fuera del domicilio. Dado que la exposición solar es el factor más importante en la síntesis de la vitamina D, cabe esperar que durante el tratamiento quimioterápico existan niveles más bajos de vitamina D. Favorecen aun más este déficit la toxicidad hepática y renal de los tratamientos y la limitación de la ingesta oral. Aunque en nuestro estudio parece que se mantiene esa tendencia y durante el tratamiento

quimioterápico los niveles de vitamina D son mas bajos, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas comparado con los pacientes recientemente diagnosticados y con los pacientes que han finalizado el tratamiento activo.

Tampoco hemos podido demostrar que este déficit sea más marcado en aquellos pacientes con enfermedades más avanzadas, ya que tanto los pacientes sometidos a resección quirúrgica como los tumores metastásicos o de alto riesgo tienen cifras medias de vitamina D similares. En otras patologías, como la bronquiolitis⁴⁵, procesos gastrointestinales⁴⁶, patologías autoinmunes⁴⁷ y gripe⁴⁸ en niños e infección por SARS-COV2 en adultos⁴⁹, se observa que este déficit es más prevalente en aquellos que padecen enfermedades más severas. Esto se ha relacionado con la función inmunomoduladora de la vitamina D, mejorando la respuesta innata y adaptativa en diferentes patologías.

La desregulación inmune y la inflamación cada vez más se reconocen como dianas potenciales en el tratamiento y prevención del cáncer⁵⁰. En algunos cánceres, como el colorrectal, se han encontrado que las personas consumen 1000 UI / día o más de vitamina D oral o 33 ng / ml (82 nmol / L) o más de 25-hidroxivitamina D sérica tienen un 50% menos de incidencia de cáncer colorrectal en comparación con las personas con menos de 100 UI de ingesta diaria de vitamina D⁵¹⁻⁵³. Estas propiedades antitumorales de la vitamina D se debe principalmente a la unión al receptor de vitamina D al ADN y los cambios en la expresión génica que modulan la regulación en diferentes vías, inhibiendo la proliferación de células malignas, la inducción de la diferenciación y la apoptosis, la inhibición de la angiogénesis, la invasión y la metástasis⁵⁴. También se han descrito propiedades antiinflamatorias^{51,55}.

Además, estudios in vitro e in vivo, muestran que los compuestos de vitamina D potencian la citotoxicidad de muchos agentes anticancerígenos⁵⁶. Existe sinergia con la combinación de calcitriol u otros análogos de 1,25 (OH) D3 y con compuestos de platino (cisplatino y carboplatino), antraciclinas (doxorrubicina y mitoxantrona), inhibidores de la topoisomerasa (irinotecan y etopósido), antimetabolitos (arabinósido de citosina), gemcitabina y 5-fluorouracilo) y taxanos (docetaxel y paclitaxel). Esta interacción se asocia con una mayor expresión de p21 y una alteración de la cinética del ciclo celular, una mayor inducción de

apoptosis y una mayor expresión de p73⁵⁶. Estos efectos son más pronunciados cuando los compuestos de vitamina D se administran antes o simultáneamente con el agente citotóxico⁵⁶.

Estudios realizados en líneas celulares de neuroblastoma por Moore y cols⁵⁷, la adición de vitamina D redujo el crecimiento de las células y la expresión de N-MYC, favoreciendo la diferenciación celular. Este efecto era mayor cuando se asociaba a su vez ácido retinoico. En osteosarcoma⁵⁸, se ha demostrado que la combinación de ácido transretinoico con calcitriol mejora el efecto antiproliferativo de las células in vitro.

Otros estudios in vitro han identificado a la 25OH-vitamina D como un factor protector de retinoblastoma^{59,60}, mediante la regulación de la expresión de algunos genes como p53, inhibiendo así el crecimiento de las células del retinoblastoma. En una reciente publicación, Mejía-Rodríguez y colaboradores⁶¹ intentan encontrar asociación entre la aparición de retinoblastoma en niños con algunos factores asociados con el déficit de vitamina D, como la época del año, la latitud, el color de la piel, entre otros, tanto maternos como de los niños. Aunque sí que detectaron disminución del riesgo de retinoblastoma espontáneo en relación a la latitud y el número de días expuestos al sol en la temporada primavera-verano, los datos no fueron concluyentes y sugirieron realizar futuros con muestras más grandes de mujeres y niños.

En los últimos años, se han relacionado algunos tipos de cáncer pediátrico, como el osteosarcoma, con una mayor frecuencia de determinados polimorfismos del gen del receptor de vitamina D (VDR)^{26,62,63}, aunque queda definir mejor si tiene un papel diagnóstico o pronóstico, lo que podría ayudar a definir mejor el papel de la vitamina D en el cáncer infantil.

Este estudio nos ha enseñado la importancia de recomendar un control periódicos de los niveles de vitamina D en este grupo de población, suplementándola de manera sistemática y controlada en caso de déficit o insuficiencia. Se trata de un estudio piloto realizado por primera vez en este centro, por lo que continuar con esta investigación es también esencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes durante el proceso de la enfermedad y en los supervivientes.

Además del sesgo de memoria ya comentado, existen algunas limitaciones de este estudio. En primer lugar, se trata de un estudio realizado en una época del año concreta, a finales de primavera, y en un grupo pequeño de pacientes, por lo que sería interesante

continuar con más estudios con un diseño metodológico más adecuado para indagar en la importancia de estos y otros factores como los niveles de vitamina D activa (1,25OH vitamina D), la densidad mineral ósea en cada grupo de pacientes a corto y largo plazo y analizar los cambios que se producen en el tiempo tras suplementar con vitamina D a los pacientes con déficit. Por último, sería interesante conocer los diferentes polimorfismos del receptor de vitamina D y analizar si éstos tienen alguna implicación diagnóstica o pronóstica en los diferentes tipos de tumores infantiles.

8. Conclusiones

- Más del 75% de los pacientes con historia actual de cáncer o antecedente de cáncer tienen niveles deficientes o insuficientes de vitamina D durante los meses de mayo y junio, por lo que es necesario mejorar las políticas de suplementación que éstos reciben, especialmente entre las niñas y mujeres adolescentes y los pacientes con tensiones arteriales e índices de masa corporal más altos para su edad y sexo.
- Los pacientes con fototipo 1 y con buenos hábitos alimenticios tienen niveles de vitamina D más altos respecto al resto, aunque sin resultados estadísticamente significativos.
- Los pacientes y familiares que afirman muy poca exposición al sol son aquellos que muestran una mayor tendencia a niveles de vitamina D más bajos.
- Aunque no existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de vitamina D en los diferentes grupos tumorales estudiados, parece que los pacientes con tumores sólidos tienen niveles más bajos de vitamina D.
- Los niveles de vitamina D parecen variar según el tiempo desde el diagnóstico, siendo más bajos entre los 6 y los 12 meses desde el diagnóstico, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas. Sin embargo, hay que controlar también a los pacientes que han finalizado el tratamiento activo, puesto que se ha visto un mayor número de pacientes con niveles insuficientes o deficientes.
- Según la clasificación que se ha elaborado según la intensidad del tratamiento recibido, no parece haber ninguna diferencia entre los niveles de vitamina D y el estadio tumoral.

Prevalencia del déficit de vitamina D y factores asociados en los niños y adolescentes con diagnóstico de cáncer infantil en un centro español.

- A parte de los niveles de hormona paratiroidea, no existe ningún otro parámetro analítico que ayude a predecir el déficit de vitamina D, mas que la propia determinación de dichos niveles. No obstante, se observa cierta tendencia a que los pacientes con hipoalbuminemia tengan niveles de vitamina D más bajos, lo que está relacionado con el estado nutricional.
- Son necesarios más estudios que incluyan a más número de pacientes y que se realicen en otras estaciones del año para conocer la prevalencia real de las tasas de déficit de vitamina D en este grupo de población.

9. Referencias bibliográficas

1. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353-373.
2. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Jun;18(2):153-165.
3. Pekkinen M, Viljakainen H, Saarnio E, Lamberg-Allardt C, Makitie O. Vitamin D is a major determinant of bone mineral density at school age. *PLoS One.* 2012;7(7):e40090.
4. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319-27.
5. Christakos S, DeLuca HF. Minireview: Vitamin D: is there a role in extraskkeletal health? *Endocrinology.* 2011;152(8):2930-2936.
6. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):362-371.
7. Kowalówka M, Główna AK, Karaźniewicz-Łada M, Kosewski G. Clinical Significance of Analysis of Vitamin D Status in Various Diseases. *Nutrients.* 2020 Sep 11;12(9):2788.
8. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med.* 2018 Apr 16;50(4):1-14.
9. Aristizabal P, Sherer M, Perdomo BP, Castelao E, Thornburg CD, Proudfoot J, Jacobs E, Newfield RS, Zage P, Roberts W, Martinez ME. Sociodemographic and clinical characteristics associated with vitamin D status in newly diagnosed pediatric cancer patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 2020 May;37(4):314-325.
10. Genc DB, Vural S, Yagar G. The Incidence of and Factors Associated with Vitamin D Deficiency in Newly Diagnosed Children with Cancer. *Nutr Cancer.* 2016 Jul;68(5):756-61.
11. Cediél G, Pacheco-Acosta J, CastiUo-Durdn C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr.* 2018 Feb 1;116(1):e75-e81. English, Spanish.
12. Zhang S, Miller DD, Li W. Non-Musculoskeletal Benefits of Vitamin D beyond the Musculoskeletal System. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):2128. Published 2021 Feb 21.

13. T. Cabo, N. Alentado, J. Dalmau. Nuevas recomendaciones diarias de ingesta de calcio y vitamina D: prevención del raquitismo nutricional. *Acta Pediatr Esp*, 66 (2008), pp. 233-236
14. S. Marín, L. Suárez, R. Díaz. Bases fisiológicas y estudio del metabolismo fosfocálcico. *Revista de hormonas y factores de crecimiento*, XIV (2011), pp. 3-9
15. A. Alonso, V. Martínez, J. Dalmau. Profilaxis con vitamina D. *Acta Pediatr Esp*, 69 (2011), pp. 121-127
16. R.M. Masvidal Alibercha, S. Ortigosa Gómez, M.C. Baraza Mendoza, O. Garcia-Algarb. Vitamin D: pathophysiology and clinical applicability in paediatrics. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(4):279.e1---279.e10.
17. J.I. Boullata. Vitamin D supplementation: a pharmacologic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 13 (2010), pp. 677-684
18. Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jun;89(6):1997S-2008S.
19. Gilchrest BA. Sun exposure and vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr* 2008;88:570S – 7S.
20. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1165 – 8.
21. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, et al. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005;81:1287 – 90.
22. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Moreno-González P, Urretavizcaya-Martinez M, Berrade-Zubiri S, Chueca-Guindulain MJ. Vitamin D status and response to growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2020 Oct;43(10):1485-1492.
23. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S, Moreno-González P, Malumbres-Chacón M. Prevalencia de hipovitaminosis D y factores asociados en la edad infantojuvenil [Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in Spanish population of school children and adolescents]. *Aten Primaria*. 2018 Aug-Sep;50(7):422-429. Spanish.

24. Martínez Redondo I, García Romero R, Calmarza P, De Arriba Muñoz A, Rodríguez Martínez G, Labarta Aizpún JI. Deficiencia de vitamina D en niños aragoneses sanos. *Nutr Hosp*. 2018 Apr 27;35(4):782-788. Spanish.
25. Togo A, Espadas Maciá D, Blanes Segura S, Sivó Díaz N, Villalba Martínez C. ¿Existe déficit de vitamina D en los niños de una ciudad soleada del Mediterráneo? [Is there vitamin D deficiency in children in a sunny Mediterranean city?]. *An Pediatr (Barc)*. 2016 Mar;84(3):163-9. Spanish.
26. Helou M, Ning Y, Yang S, Irvine P, Bachmann LM, Godder K, Massey G. Vitamin d deficiency in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Apr;36(3):212-7.
27. Choudhary A, Chou J, Heller G, Sklar C. Prevalence of vitamin D insufficiency in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(7):1237–1239.
28. Revuelta Iniesta R, Rush R, Paciarotti I, Rhatigan EB, Brougham FHM, McKenzie JM, Wilson DC. Systematic review and meta-analysis: Prevalence and possible causes of vitamin D deficiency and insufficiency in pediatric cancer patients. *Clin Nutr*. 2016 Feb;35(1):95-108.
29. Sudipto Bhattacharya, Nishant Verma & Archana Kumar (2020) Prevalence of vitamin D deficiency in childhood acute lymphoblastic leukemia and its association with adverse outcomes during induction phase of treatment, *Nutrition and Cancer*, 72:8, 1321-1325.
30. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Archives of dermatology*. 1988;124:869–71.
31. Dr. J. Guerrero-Fdez. Endocrinoped [Internet]. Lugar: Hospital infantil La Paz. Madrid. [Fecha de acceso: julio-agosto 2021]. Recuperado a partir de: <http://www.webpediatrica.com/index.php>
32. Schwartz GJ and Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *J Am Soc Nephrol*. 2009; Nov; 4(11): 1832-643.
33. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 629-637.
34. Staples A, LeBlond R, Watkins S, Wong C, Brandt J. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatr Nephrol*. 2010 Nov;25(11):2321-6

35. Fernández Camblor C, Melgosa Hijosa M. Enfermedad renal crónica en la infancia. Diagnóstico y tratamiento. *Protoc diagn ter pediatri*. 2014;1:385-401.
36. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jun;56(6):692-701.
37. Bhandari R, Teh JB, Herrera C, Echevarria M, Lindenfeld L, Wong FL, Wilson K, Armenian SH. Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in long-term childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Jul;68(7):e29048.
38. Sinha A, Avery P, Turner S, Bailey S, Cheetham T. Vitamin D status in paediatric patients with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Oct;57(4):594-8.
39. Jackmann N, Gustafsson J, Harila-Saari A, Ljungman G, Nezirevic Dernroth D, Frisk P, Mäkitie O. Prevalence of and factors influencing vitamin D deficiency in paediatric patients diagnosed with cancer at northern latitudes. *Acta Paediatr*. 2021 Jul;110(7):2252-2258.
40. Lumme J, Möttönen M, Pokka T, Mäkitie O, Harila-Saari A, Niinimäki R. Vitamin D Status in Children With Hemato-Oncological Diseases in Northern Finland. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019 Feb;58(2):241-244.
41. Mendes MM, Darling AL, Hart KH, Morse S, Murphy RJ, Lanham- New SA. Impact of high latitude, urban living and ethnicity on 25- hydroxyvitamin D status: a need for multidisciplinary action? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;188:95-102.
42. Ramírez-Prada D, de la Torre MJ, Llórente-Cantarero FJ, Pérez-Navero JL, Gil-Campos M. Evaluación de la exposición solar, ingesta y actividad física en relación con el estado sérico de vitamina D en niñas prepúberes Españolas [Evaluation of solar exposure, intake and physical activity in relation with vitamin D serum status in Spanish prepubertal girls]. *Nutr Hosp*. 2012 Nov-Dec;27(6):1993-8. Spanish.
43. Morales-Suárez-Varela M, Rubio-López N, Ruso C, Llopis-Gonzalez A, Ruiz-Rojo E, Redondo M, Pico Y. Anthropometric Status and Nutritional Intake in Children (6-9 Years) in Valencia (Spain): The ANIVA Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 Dec 18;12(12):16082-95.

44. Restrepo Valencia CA, Aguirre Arango JV. Vitamin D (25(OH)D) in patients with chronic kidney disease stages 2-5 [published correction appears in *Colomb Med (Cali)*. 2019 Mar 30;50(1):49]. *Colomb Med (Cali)*. 2016;47(3):160-166. Published 2016 Sep 30.
45. Moreno-Solís G, Fernández-Gutiérrez F, Torres-Borrego J, Torcello-Gáspar R, Gómez-Chaparro Moreno JL, Pérez-Navero JL. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels and bronchiolitis severity in Spanish infants. *Eur J Pediatr*. 2015 Mar;174(3):365-72.
46. Ahlawat R, Weinstein T, Pettei MJ. Vitamin D in pediatric gastrointestinal disease. *Curr Opin Pediatr*. 2017 Feb;29(1):122-127.
47. Finch SL, Rosenberg AM, Vatanparast H. Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 May 16;16(1):34.
48. Zelzer S, Prüller F, Curcic P, et al. Vitamin D Metabolites and Clinical Outcome in Hospitalized COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2021;13(7):2129. Published 2021 Jun 22.
49. Panfili FM, Roversi M, D'Argenio P, Rossi P, Cappa M, Fintini D. Possible role of vitamin D in Covid-19 infection in pediatric population. *J Endocrinol Invest*. 2021 Jan;44(1):27-35.
50. Wu X., Hu W., Lu L., Zhao Y., Zhou Y., Xiao Z., Zhang L., Zhang H., Li X., Li W., et al. Repurposing vitamin D for treatment of human malignancies via targeting tumor microenvironment. *Acta Pharm. Sin. B*. 2019;9:203–219.
51. El-Sharkawy A, Malki A. Vitamin D Signaling in Inflammation and Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Molecules*. 2020;25(14):3219. Published 2020 Jul 15. doi:10.3390/molecules25143219
52. Goyal, H.; Perisetti, A.; Rahman, M.R.; Levin, A.; Lippi, G. Vitamin D and Gastrointestinal Cancers: A Narrative Review. *Dig. Dis. Sci*. 2018.
53. Gorham, E.D.; Garland, C.F.; Garland, F.C.; Grant, W.B.; Mohr, S.B.; Lipkin, M.; Newmark, H.L.; Giovannucci, E.; Wei, M.; Holick, M.F. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2005, 97, 179–194.
54. Liu W, Zhang L, Xu HJ, Li Y, Hu CM, Yang JY, Sun MY. The Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D in Tumorigenesis. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 13;19(9):2736.
55. So, J.Y.; Suh, N. Targeting cancer stem cells in solid tumors by vitamin D. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2015, 148, 79–85.

56. Trump DL, Aragon-Ching JB. Vitamin D in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2018;20(3):244-252.
57. Moore TB, Sidell N, Chow VJ, et al. Differentiating effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol (D3) on LA-N-5 human neuroblastoma cells and its synergy with retinoic acid. *Journal of Pediatric Hematology/oncology.* 1995 Nov;17(4):311-317.
58. Paukovceková S, Valík D, Sterba J, Veselská R. Enhanced Antiproliferative Effect of Combined Treatment with Calcitriol and All-Trans Retinoic Acid in Relation to Vitamin D Receptor and Retinoic Acid Receptor α Expression in Osteosarcoma Cell Lines. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6591.
59. Albert, D.M.; Scheef, E.A.; Wang, S.; Mehraein, F.; Darjatmoko, S.R.; Sorenson, C.M.; Sheibani, N. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007, 48, 2327–2334.
60. Wagner, N.; Wagner, K.D.; Schley, G.; Badiali, L.; Theres, H.; Scholz, H. 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced apoptosis of retinoblastoma cells is associated with reciprocal changes of Bcl-2 and bax. *Exp. Eye Res.* 2003, 77, 1–9.
61. Mejía-Rodríguez F, Flores-Aldana ME, Quezada-Sánchez AD, Shamah-Levy T, Villalpando S, Contreras-Manzano A, Bhatt-Carreño S, Orjuela-Grimm M. Association between Predictors of Vitamin D Serum Levels and Risk of Retinoblastoma in Children: A Case-Control Study. *Nutrients.* 2021 Jul 23;13(8):2510.
62. Kurucu N, Şahin G, Sarı N, Ceylaner S, İlhan İE. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with osteosarcoma risk and prognosis. *J Bone Oncol.* 2018 Nov 30;14:100208.
63. Wu Z, Chen H, Pan L, Yu W, Lou C, Chen J, He D. Effect of TIMP2/TIMP3 genes on the risk of osteosarcoma in Zhejiang population. *Medicine (Baltimore).* 2021 Mar 19;100(11):e24818.

ANEXOS

9.1. ANEXO 1

AUTORIZACIÓN CEIM



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

MARÍA TORDERA BAVIERA, titular de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del **CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE,**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 26/05/2021, el Trabajo Fin de Master:

Título: **"Prevalencia del déficit de vitamina D y factores asociados en los niños con diagnóstico de cáncer infantil en un centro español."**

Nº de registro: **2021-351-1**

Documento	Versión - Fecha
Protocolo - TFM	18 de abril de 2021
Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado - Adultos	Versión 1. Fecha de la versión Abril 2021
Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado - Menores Maduros	Versión 1. Fecha de la versión Abril 2021
Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado - Padres-Representantes Legales	Versión 1. Fecha de la versión Abril 2021

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Trabajo Fin de Master, que será realizado en el HOSPITAL UNIVERSITARIO I POLITÉCNIC LA FE, siendo el Director del trabajo y Tutor del Hospital la Dra. **ADELA CAÑETE NIETO** del servicio de **ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**, y el INVESTIGADOR D./ Dña. **NURIA BENAVENT GARCÍA.**

Que el CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE, es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

9.2.ANEXO 2

ESQUEMA ENCUESTA ESTRUCTURADA

ID: _____ Lugar de la entrevista: _____ Firma CI: _____
FN: _____ Diagnóstico: _____ Fecha diagnóstico: _____

Tratamiento recibido y actual:

Fototipo paciente (del 1 al 6):
Hábitos de exposición al sol (habitual realizando actividades al so, poco sol o excepcional): _____
Tipo de alimentación en los últimos 6 meses (buena: variada con frutas, verduras y pescado semanal, regular: sólo 1 o 2, mala: ninguna): _____

Determinación previa de los niveles de vitamina D:
Tratamiento con vitamina D previo (tipo, dosis y duración): _____

Fecha exploración:
Peso: _____ (P _____ z-score _____), talla _____ (P _____ z-score _____). IMC _____
TA _____
Fecha análisis:
Valores: