

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
ESCUELA DE POSTGRADO



DEFICIENCIA DE VITAMINA D COMO FACTOR ASOCIADO A
ESCLEROSIS MÚLTIPLE

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA INVESTIGACION CLINICA

AUTOR:

Br. WILMER JARA GARCIA

ASESOR:

Dr. JUAN ALBERTO DIAZ PLASENCIA

Trujillo, marzo 2019

DEDICATORIA

*Dedicado a los luceros de mi vida, mi amada esposa Vanessa Karina y mi amada
hija Andrea Isabel." Siempre Juntos".*

AGRADECIMIENTOS

Mi eterno agradecimiento a las tres personas que me acompañaron en todas las etapas de mi desarrollo académico, desde cuando no sabía leer ni escribir hasta la fecha, mis amados padres Manuel y Ramira; y mi querido hermano Andrés.

RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica con una prevalencia global aproximada de 1 por cada 100000 habitantes que genera de forma gradual severa discapacidad. No se conoce factores de riesgo bien establecidos sobre los cuales se pueda intervenir, sin embargo, recientemente ha surgido una posible relación con los bajos niveles de Vitamina D (valores inferiores a 20ng/mL). Nuestro objetivo fue evaluar dicha asociación en la población asegurada de Trujillo (Essalud). El presente fue un estudio observacional, analítico, de casos y controles. El estudio incluyó como casos a todos los pacientes diagnosticados debidamente (criterios Mc Donald 2010) con esclerosis múltiple, tipo recurrente-remitente (MS R-R), de los dos principales hospitales de EsSalud en la ciudad de Trujillo, durante el año 2018. Se consideró 4 controles por cada caso. De los 14 casos solo 12 cumplieron los criterios de Mc Donald para el diagnóstico de MS R-R, y no se encontró relación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y la enfermedad. Parece ser que el nivel bajo de vitamina D no es en sí mismo un factor de riesgo, sino un factor confusor, y más bien la baja exposición solar a través de mecanismos aún no conocidos (y que en algunas poblaciones se puede reflejar como niveles bajos de vitamina D) actúan como factor, no único, pero predisponente para el desarrollo de la enfermedad.

INDICE DE CONTENIDOS

Marco teórico	7
Material y método	9
Material	9
Población	9
Muestra	9
Método	9
Tipo de estudio	9
Diseño de estudio	9
Variables	9
Instrumento de medición	9
Procedimiento y análisis estadístico	9
Resultados	12
Discusión	13
Propuesta	14
Conclusiones	14
Bibliografía	15
Anexos	18

ÍNDICE DE CUADROS E ILUSTRACIONES

Tabla de resultados N 1	12
Tabla de resultados N 2	13

I. MARCO TEORICO

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica que afecta predominantemente a la población adulta joven (1) siendo la causa más común de discapacidad en este grupo etario (5). Esta enfermedad tiene una predominancia femenina aproximadamente de 3 mujeres por un varón 1 (2). La incidencia mundial en mujeres es de 3,6 por cada 100 000 habitantes - año, y en varones de 2 por cada 100 000 habitantes - año (3). La incidencia en niños suele ser más inusual, siendo esta de 0,51 por 100 000 habitantes – año (4).

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa que afecta al cerebro y la medula espinal, resultando en episodios de disfunción neurológica que frecuentemente se recobran, pero el grado de recuperación puede variar y gradualmente puede tener un curso progresivo y discapacitante (6). Así el 85% de los pacientes presentan un curso clínico recurrente-remitente (7), pero en un plazo de 10 años el 65% de estos pacientes desarrollaran un curso secundariamente progresivo de la enfermedad (8).

En lo que respecta a su fisiopatología, se cree que es una enfermedad autoinmune en la cual la predisposición genética se combina con la influencia ambiental. Se hipotetiza que linfocitos autorreactivos migran al cerebro atravesando la barrera hematoencefálica, generando inflamación local (9). Dicha inflamación genera desmielinización tanto en la sustancia blanca como en la corteza cerebral, pero puede también producir transección axonal (10), generando en un mediano plazo severa discapacidad (11).

Dentro de los factores de riesgo bien establecidos, el factor genético constituye aproximadamente el 20% de todos los casos. Un episodio de mielitis transversa está asociado a un 62% de riesgo para presentar la enfermedad (12). El haber padecido neuritis óptica constituye un riesgo del 40% a los 10 años para desarrollar la enfermedad (13). Si a esto le añadimos alguna lesión desmielinizante vista por resonancia magnética cerebral, el riesgo de presentar la enfermedad en los siguientes 15 años asciende al

75%(14). Otros posibles factores de riesgo son la obesidad (15) y el ser fumador (16).

Es un dato reconocido por estudios descriptivos que esta enfermedad es más prevalente en los países alejados del ecuador (3) y que aquellos que migran durante la infancia a un país nórdico, adquieren el riesgo de desarrollar la enfermedad de dicho país a diferencia de los que migran en la edad adulta (pasada la pubertad) (4).

Estas características epidemiológicas de la esclerosis múltiple han llevado a varios investigadores a hipotetizar que la poca exposición a luz solar, o los niveles bajos de 25-hidroxicolecalciferol (vitamina D), tienen relación causal con el desarrollo de la enfermedad (17).

Así, el 2003 Van der Mei y colaboradores estudiaron 136 casos con esclerosis múltiple y 272 controles seleccionados al azar de la comunidad de Tasmania (Australia), emparejándolos por sexo y edad. Su estudio concluyó que una mayor exposición al sol durante la infancia y la adolescencia temprana se asocia con un menor riesgo de esclerosis múltiple. (Odds ratio ajustado 0.31; intervalo de confianza del 95% 0.16 a 0.59) (18).

El 2010 Staples J y colaboradores relacionaron el grado de exposición solar materna y esclerosis múltiple. Tomando datos de los registros de nacimiento y censos nacionales australianos, evaluó 1524 pacientes con esclerosis múltiple. Según su estudio la región de nacimiento y la baja exposición materna a la radiación ultravioleta en el primer trimestre se asoció independientemente con el riesgo posterior de esclerosis múltiple en la descendencia Australia (19).

Por otro lado, más recientemente, en el 2017, Skalli A y colaboradores en Marruecos evaluaron a 113 casos de esclerosis múltiple con 145 controles sanos, el no encontró relación entre los niveles bajos de vitamina D (<30ng/mL) y esclerosis múltiple (ni con la enfermedad global ni con algún subtipo de la enfermedad) (20).

Nuestro país está cercano a la línea ecuatorial, con buena exposición solar, y sin embargo se reportan casos de esclerosis múltiple, establecer si existe relación entre esta y los niveles bajos de vitamina D nos embarcaría en una

búsqueda más acuciosa de los mecanismos involucrados en su déficit, la respuesta inmune, y sus implicancias preventivas y terapéuticas (21).

II. MATERIAL Y MÉTODOS.

1. Material:

1.1 Población:

Los pacientes asegurados (EsSalud) adultos de la ciudad de Trujillo.

1.2 Muestra:

Los pacientes adultos asegurados (EsSalud) de la ciudad de Trujillo que cumplieron los criterios de Mc Donald 2010 para el diagnóstico de esclerosis múltiple recurrente remitente clínicamente definida, durante el 2018.

1.3 Unidad de análisis: El paciente asegurado (EsSalud) de Trujillo.

2. Método:

1.4 Tipo de estudio:

Observacional analítico

1.5 Diseño de investigación:

Estudio de casos y controles.

1.6 Variables y operativización de variables:

Variable	Tipo	Subtipo	Escala
Niveles bajos Vitamina D (inferiores a 20 ng/mL)	Categoría	Dicotómica	Nominal
Esclerosis Múltiple	Categoría	Dicotómica	Nominal.

1.7 Instrumentos de recolección de datos:

Se conto con una ficha de recolección datos (ver anexo 1) los cuales fueron extraídos de las historias clínicas. Además, se dosaron los niveles séricos de 25-hidroxicolecalciferol (vitamina D) con el método de quimioluminiscencia.

1.8 Procedimiento y análisis estadístico.

De 14 casos 12 cumplieron los criterios de McDonald 2010 para el

diagnóstico de esclerosis múltiple recurrente-remitente clínicamente definida, a continuación, se citan textualmente dichos criterios (7,22):

Criterios de McDonald para el diagnóstico de esclerosis Múltiple	
Presentación clínica	Datos adicionales para el diagnóstico de EM
≥ 2 o más ataques ^a , evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque previo ^b .	Ninguno ^c .
≥ 2 o más ataques ^a , evidencia clínica objetiva de 1 lesión.	Diseminación en el espacio, demostrada por: ≥1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en medula espinal) ^d o esperar por un nuevo ataque ^a clínico que implique un sitio diferente en SNC
1 ataque ^a , evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones.	Diseminación en el tiempo, demostrada por: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico ^a .

<p>1 ataque^a, evidencia clínica objetiva de 1 lesión (síndrome clínico aislado)</p>	<p>Diseminación en tiempo y espacio demostrada por:</p> <p>Espacio: ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en medula espinal)^d o esperar por un nuevo ataque^a clínico que implique un sitio diferente en SNC. Tiempo: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico^a.</p>
--	---

Leyenda de los criterios:

^aUn ataque se define como el reporte del paciente o la observación objetiva de eventos neurológicos agudos que se mantienen más de 24 h en ausencia de fiebre o infección, 1 ataque debe ser corroborado con el examen neurológico, potenciales evocados visuales o resonancia magnética.

^bEl diagnóstico clínico se basa en hallazgos objetivos de 2 o más ataques o historia razonable de un ataque en el pasado que deben ser soportados por hallazgos objetivos.

^cNo se requieren estudios adicionales, sin embargo, es deseable que cualquier diagnóstico de EM sea hecho con acceso a imágenes basadas en estos criterios, si la imagen o algún otro examen son negativos debe tenerse cuidado antes de hacer el diagnóstico de EM y deben considerarse diagnósticos diferenciales.

^dLas lesiones que realcen con gadolinio no son necesarias, las lesiones sintomáticas son excluidas de consideración en sujetos con síndromes en tallo o medula espinal.

Por otro lado, de los 12 casos se excluyeron a dos del estudio por estar tomando suplementos de vitamina D.

Los controles fueron semejantes a los casos en cuanto a edad y sexo, así como comorbilidades, tomando 4 controles por cada caso. Estos correspondían a la misma población y a la misma área geográfica. La edad promedio de los casos y de los controles fue de 34 años y la relación hombre/mujer para ambos grupos fue de 1/9. (Ver anexo 3).

La medición de los niveles de vitamina D fue sérica, en ayunas, en días diferentes tanto a los casos como a los controles. La técnica para su determinación fue dosando el 25-hidroxicolecalciferol, considerando valores normales de 20 a 40 ng/ml.

La medida de asociación utilizada fue el Odds Ratio, es decir el ratio entre la odds de niveles bajos de vitamina D en los casos y la odds de niveles bajos de vitamina D en los controles. Se utilizó una alfa del 0,05 con una confianza del 95%. La contrastación de hipótesis fue evaluada de dos puntos de vista, primero, considerando que las dos variables en cuestión son cualitativas, con la prueba de Chi cuadrado. Segundo, se transformó la variable "Niveles bajos de vitamina D" en una variable cuantitativa continua (es decir simplemente "Niveles de Vitamina D"), en este caso al relacionar una variable cuantitativa y otra cualitativa, la contrastación de hipótesis fue evaluada con la prueba t de Student. Se utilizó además la regresión logística (el OR de Mantel-Haenszel) para el ajuste del Odds Ratio.

III. RESULTADOS.

Tabla 1

Asociación de los nivel bajos de Vitamina D y la presencia de Esclerosis Múltiple en pacientes asegurados EsSalud Trujillo 2018			
Niveles bajos de vitamina D	Esclerosis múltiple		Total
	Casos	Controles	
< 20 ng/ml	1	6	7
≥ 20 ng/ml	9	34	43
Total	10	40	50
X² = 0,1661	p=0,6836	OR= 0,63	IC 95% (0,07-5,92)

Tabla 2

Comparación de los niveles promedios de vitamina D en pacientes con y sin Esclerosis Múltiple. EsSalud. Trujillo 2018			
Parámetros		Casos	Controles
Muestra	n	10	40
Media	\bar{x}	29,789	29,950
Desviación estándar	S	6,707	9,245
Prueba estadística T	“t”	0,0516	
Significancia	“p”	0,9591	

IV. DISCUSIÓN

Como se puede observar en la tabla número 1 de los 10 casos solo 1 presento niveles bajos de vitamina D y de los 40 controles 3 presentaron niveles bajos de vitamina D. Cuando se evaluó la razón de Odds no obtuvimos una relación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y la presencia de esclerosis múltiple, ni al evaluar los resultados de forma cualitativa (punto de corte) ni de forma continua (diferencia de medias).

Los resultado obtenidos no sorprenden pues, aunque en el 2006 Munger encontró que los niveles de vitamina D se asociaban a una disminución del riesgo de EM conforme este nivel aumentaba, ***esto fue solo en aquellos de raza blanca*** (148 casos y 296 controles), pero en pacientes de raza negra ***e hispanos*** (109 casos y 210 controles) ***no se observó dicha asociación.***

Mas recientemente (2018) Annette Langer y colaboradores en un estudio multicéntrico en 546 pacientes encontró que los altos niveles de vitamina D podían tener un efecto protector en personas de raza blanca, mas ***no encontró asociación significativa en hispanos*** ni personas de raza negra. Por otro lado, cuando en dicho estudio se analizó como variable no los niveles de vitamina D sino el grado de exposición solar, ***el tiempo de exposición solar a lo largo de la vida si parece tener efecto protector independientemente de la raza o grupo étnico.***

Así estos resultados parecen sugerir que el nivel bajo de vitamina D no es en sí mismo un factor de riesgo, sino un factor confusor, y más bien la baja exposición solar a través de mecanismos aún no conocidos (y que en algunas poblaciones se puede reflejar como niveles bajos de vitamina D) actúan como factor, no único, pero predisponente para el desarrollo de la enfermedad. Probar esta hipótesis a partir de los resultados previamente obtenidos requiere realización de nuevos estudios.

V. PROPUESTA.

Tomando en cuenta nuestro resultado contrastado con otros estudios recientes, sugerimos estudiar la asociación no con los niveles de vitamina D, si no con los niveles de exposición solar, pues parece ser que en población latinoamericana la enfermedad está asociada a la poca exposición solar más bien que a los niveles bajos de vitamina D.

VI. CONCLUSIONES.

En nuestra población los niveles bajos de vitamina D ni desde un punto de vista cualitativo o cuantitativo estuvieron estadísticamente asociados de forma significativa a la presencia de esclerosis múltiple.

VII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Harrison DM. Multiple Sclerosis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2018 Apr 6];160(7): ITC4-1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24763702>
2. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* [Internet]. 2008 Jul 8 [cited 2018 Mar 30];71(2):129–35. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34>.
3. Langer-Gould A, Zhang JL, Chung J, Yeung Y, Waubant E, Yao J. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. *Neurology* [Internet]. 2011 Sep 20 [cited 2018 Mar 30];77(12):1143–8. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e31822facdd>.
4. Multiple sclerosis in adults: management | Guidance and guidelines | NICE. [cited 2018 Apr 6]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186>.
5. Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA, Corboy JR, Coyle PK, Filippi M, et al. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [Internet]. 2003 Sep 9 [cited 2018 Apr 6];61(5):602–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12963748>.
6. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2018 Apr 6];69(2):292–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21387374>.
7. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* [Internet]. 2002 Jan 22 [cited 2018 Apr 6];58(2):169–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805241>.
8. Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al. Inflammatory Cortical Demyelination in Early Multiple Sclerosis. *N*

- Engl J Med [Internet]. 2011 Dec 8 [cited 2018 Apr 6];365(23):2188–97. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1100648>
9. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis. N Engl J Med [Internet]. 1998 Jan 29 [cited 2018 Apr 6];338(5):278–85. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199801293380502>.
 10. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: A unifying concept. Brain [Internet]. 2006 Mar [cited 2018 Mar 30];129(3):606–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16415308>.
 11. Gajofatto A, Benedetti MD. Prognostic Factors of Acute Partial Transverse Myelitis. Arch Neurol [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2018 Apr 6];69(11):1523. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117920>.
 12. Rodriguez M, Siva A, Cross SA, O'Brien PC, Kurland LT. Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Neurology [Internet]. 1995 Feb [cited 2018 Apr 6];45(2):244–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7854520>.
 13. Optic Neuritis Study Group TONS. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. Arch Neurol [Internet]. 2008 Jun [cited 2018 Apr 6];65(6):727–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541792>.
 14. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. Neurology [Internet]. 2009 Nov 10 [cited 2018 Apr 6];73(19):1543–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901245>.
 15. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. Neurology [Internet]. 2003 Oct 28 [cited 2018 Apr 6];61(8):1122–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581676>.
 16. Simpson S, der Mei I van, Taylor B. The role of vitamin D in multiple sclerosis: biology & biochemistry, epidemiology and potential roles in treatment. Med Chem [Internet]. 2017 Feb 6 [cited 2018 Mar 30];14(2):129–43. Available from: <http://www.eurekaselect.com/155802/article>.
 17. van der Mei IAF, Ponsonby A-L, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor B V, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple

- sclerosis: case-control study. *BMJ* [Internet]. 2003 Aug 9 [cited 2018 Mar 30];327(7410):316. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907484>.
18. Staples J, Ponsonby A-L, Lim L. Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *BMJ* [Internet]. 2010 Apr 29 [cited 2018 Mar 30];340:c1640. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030361>.
 19. Skalli A, Ait Ben Haddou EH, El Jaoudi R, Razine R, Mpandzou GA, Tibar H, et al. Association of vitamin D status with multiple sclerosis in a case-control study from Morocco. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2018 Mar [cited 2018 Mar 30];174(3):150–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29525037>.
 20. Slavov GS, Manova MG, Trenova AG, Kostadinova II, Pavlov PI, Mateva NG, et al. 25 Hydroxyvitamin D and Cytokines in Multiple Sclerosis. *Folia Med (Plovdiv)* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2018 Mar 30];57(3–4). Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/foimed.2015.57.issue-3-4/foimed-2015-0039/foimed-2015-0039.xml>.
 21. Carroll WM. 2017 McDonald MS diagnostic criteria: Evidence-based revisions. *Mult Scler* [Internet]. 2018 Feb 16 [cited 2018 Mar 30];24(2):92–5. Available from:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517751861>.
 22. Munger KL, Hongell K, Åivo J, Soilu-Hänninen M, Surcel H-M, Ascherio A. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and risk of MS among women in the Finnish Maternity Cohort. *Neurology* [Internet]. 2017 Oct 10 [cited 2018 Mar 30];89(15):1578–83. Available from:
<http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000004489>.
 23. Langer-Gould A, Lucas R, Xiang A, Chen L, Wu J, Gonzalez E, et al. MS Sunshine Study: Sun Exposure But Not Vitamin D Is Associated with Multiple Sclerosis Risk in Blacks and Hispanics. *Nutrients* [Internet]. 2018 Feb 27 [cited 2018 Mar 30];10(3):268. Available from:
<http://www.mdpi.com/2072-6643/10/3/268>.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:			Fecha:			
Procedencia:						
Edad	Sexo		Niveles séricos de vitamina D		Consumo de suplementos vitamínicos con vitamina D	
	Masculino	Femenino	≥ 20 ng/mL	< 20 ng/mL	Si	No

Criterios de Mc Donald para Esclerosis Múltiple recurrente remitente			
Diseminación Temporal		Diseminación espacial	
SI	No	SI	No

Otras comorbilidades	Si	No
Artritis reumatoide		
Lupus		
Diabetes		
HTA		

ANEXO 2

Consentimiento Informado

Yo..... identificado(a) con DNI

N.º:.....

Habiendo sido debidamente informado de los objetivos del presente estudio consiento mi participación, asumiendo que se respetara el compromiso previo por parte de los autores de guardar la confidencialidad de la Historia Clínica, con plena facultad de retirarme del mismo si después de aceptar así lo deseara.

Firma y Huella digital:

Fecha:

ANEXO 3

BASE DE DATOS							
CASOS				CONTROLES			
Niveles D	Sexo	Edad	Otras morbilidades	Niveles D	Sexo	Edad	Otras morbilidades
30,96	F	37	Ninguna	10,29	F	37	Ninguna
				25,03	F	38	Ninguna
				26,95	F	37	Ninguna
				29,06	F	37	Ninguna
26,79	F	32	Ninguna	16,1	F	30	Ninguna
				36,6	F	31	Ninguna
				28,18	F	31	Ninguna
				28,75	F	32	Ninguna
31,46	M	27	Ninguna	28,38	M	27	Ninguna
				42,32	M	28	Ninguna
				28,37	M	26	Ninguna
				33,12	M	27	Ninguna
39,9	F	26	Ninguna	34,86	F	26	Ninguna
				30,76	F	26	Ninguna
				46,58	F	27	Ninguna
				34,98	F	26	Ninguna
36,32	F	44	Ninguna	39,66	F	47	Ninguna
				24,03	F	48	Ninguna
				27,39	F	43	Ninguna
				41,35	F	42	Ninguna
16,42	F	35	Ninguna	22,9	F	34	Ninguna
				32,96	F	36	Ninguna
				34,57	F	35	Ninguna
				47,52	F	34	Ninguna
35,53	F	37	Ninguna	16,06	F	36	Ninguna
				30,14	F	37	Ninguna
				26,47	F	37	Ninguna
				38,34	F	36	Ninguna
28,39	F	39	Ninguna	16,7	F	41	Ninguna
				33,87	F	41	Ninguna
				26,75	F	40	Ninguna
				49,45	F	40	Ninguna
27,69	F	38	Ninguna	19,28	F	38	Ninguna
				30,94	F	38	Ninguna
				26,9	F	38	Ninguna
				17,55	F	39	Ninguna
24,43	F	27	Ninguna	19,59	F	27	Ninguna
				23,91	F	28	Ninguna
				26,21	F	29	Ninguna
				45,12	F	29	Ninguna
Promedio Vit D	Relacion F/M	Edad promedio		Promedio Vit D	Relacion F/M	Edad promedio	
29,789	9F 1M	34,2		29,94975	36F 4M	34,475	