



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA



INSITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TITULO:

PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES CON COLITIS
ULCERATIVA CRONICA INESPECIFICA

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. ALINE VIVIANNE ALVAREZ DE LA O

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGIA

ASESOR:

DR. ARTURO MAYORAL ZAVALA

CO-ASESOR:

DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

MÉXICO, DF.

FEBRERO 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DOCTORA

DIANA G. MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



DOCTORA

NAYELI X. ORTIZ OLVERA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



DOCTOR

ARTURO MAYORAL ZAVALA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
Y ASESOR DE TESIS
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **04/04/2014**

DR. ARTURO MAYORAL ZAVALA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES CON COLITIS
ULCERATIVA CRONICA INESPECIFICA**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-36

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la oportunidad de emprender, vivir y disfrutar este viaje maravilloso que ha sido la medicina, comenzado hace ya algunos años.

A mis padres, por ser parte de mi sueño, por su apoyo incondicional siempre, por su entrega, su amor, su cariño, sus enseñanzas, oraciones y sus muchas palabras de aliento en todo momento, sabiendo darme las fuerzas desde tan lejos para continuar con mi sueño, gracias infinitamente. Los amo.

A mi hermanos quienes son mis mejores compañeros de vida, por su dedicación al ser yo pequeña, su amor, enseñanzas y apoyo en todo momento, dándome cada uno los regalos más preciados de vida, los cuales me impulsan a seguir día a día a tratar de ser mejor persona: Mis sobrinos.

A mis sobrinos, que tuvimos que dejar muchas veces de lado los juegos y la convivencia por la distancia, no importando todo ello al momento de volverlos a ver. Son mi gran inspiración.

A mis amigos, quienes han sido un pilar importante en mi camino, gracias por darme la fortaleza con su valiosa compañía en todo momento de este andar.

A mis maestros, gracias a cada uno de ustedes por dedicarle su tiempo valioso y esfuerzo al contribuir a mi formación.

ÍNDICE

Resumen	7
Marco teórico	10
Planteamiento del problema	23
Justificación	23
Pregunta de investigación	23
Hipótesis de investigación	24
Objetivo general	24
Objetivos secundario	24
Material y métodos	25
Descripción del estudio	26
Aspectos estadísticos	30
Aspectos éticos	31
Recursos y financiamientos	31
Resultados	33
Discusión	38
Conclusiones	40
Anexos	41
Referencias	45

RESUMEN

Antecedentes: La Enfermedad inflamatoria intestinal se han identificado tasas de mayor incidencia de la enfermedad en la última década, en nuestro país se ha identificado un incremento significativo también asociado probablemente al estilo de vida industrializado, hábitos alimenticios y mejora en el diagnóstico de la enfermedad. No se conocen por completo los aspectos de la etiopatogenia de la Enfermedad inflamatoria intestinal, pero se sabe que está involucrada la predisposición genética, así como la activación inapropiada y sostenida del sistema inmunitario gastrointestinal contra la microflora. La activación y señalización del sistema inmune puede ser secundaria a diversas vías inmunológicas, una de ellas propuestas es la vitamina D; que participa en la inmunomodulación contribuyendo así en la disminución de la inflamación cuando las concentraciones se encuentran óptimas y de forma inversa con deficiencia de la misma. Debido a dichos hallazgos se evaluará la prevalencia de deficiencia de vitamina D en la paciente con enfermedad inflamatoria intestinal de tipo Colitis ulcerativa crónica inespecífica con la finalidad de determinar que aquellos pacientes con deficiencia tendrán un mayor estado de la actividad de la enfermedad, pudiendo contribuir en un futuro en los esquemas terapéuticos adyuvantes en dichos pacientes.

Objetivos: Determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en los pacientes con Colitis ulcerativa crónica inespecífica

Material y métodos: Estudio prospectivo, transversal, analítico en el cual se incluyeron los pacientes evaluados en la Clínica de Enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital de Especialidades CMN SXXI durante el periodo de 1 de junio de 2013 al 1 junio 2014, previo consentimiento informado, se tomaron datos clínicos como: edad, peso, talla, tabaquismo, esquema terapéutico, tiempo de diagnóstico de la enfermedad, tratamientos quirúrgico previos y de acuerdo a parámetros clínicos y bioquímicos en dicha consulta se determinó el grado de actividad de la enfermedad por medio de la escala de TrueLove

Witts y Montreal, posteriormente se otorgó solicitud para toma de vitamina D sérica en el laboratorio central del Hospital de Especialidades CMN SXXI. Se realizó el análisis estadístico mediante χ^2 y los datos se procesaron por medio del programa SPSS V.20. Resultados: Se incluyeron 40 pacientes con Colitis ulcerativa crónica inespecífica del Hospital de Especialidades, en el periodo comprendido del 1 de Junio de 2013 al 1 de Junio de 2014, de los cuales 56% corresponden al género femenino y 44% al género masculino. Se encontró una prevalencia de deficiencia de vitamina D del 15%. Para determinar si la variedad de la enfermedad se correlaciona con mayor deficiencia de vitamina D se empleo χ^2 con una $p < 0.60$ no siendo estadísticamente significativo. Al realizar la asociación entre la actividad de la enfermedad se identifico estadísticamente significativo sólo con la Escala de TrueLove Witts con una $p < 0.24$.

Se encontró correlación entre las concentraciones de vitamina D y el índice de masa corporal, con una p de Pearson de -0.48 con una $p < 0.002$; sin embargo al agrupar nuestra población en paciente con peso normal, sobrepeso y obesidad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, lo cual requiere más estudios para corroborar dicha asociación.

Conclusiones: Los paciente con Colitis ulcerativa crónica inespecífica del Hospital de especialidades CMN SXXI tienen una prevalencia de 15% de deficiencia de vitamina D. Se identificó que la relación entre la actividad de la enfermedad por medio de la Escala de TrueLove Witts y la deficiencia de vitamina D en dichos pacientes encontrando que a mayor grado de actividad existe mayor deficiencia de vitamina D, sin embargo se sugieren más estudios para determinar en este grupo de pacientes el punto de corte para las concentraciones de vitamina D.

1. Datos del alumno	1. Datos del alumno
(Autor)	
Apellido Paterno	Alvarez
Apellido Materno	De la O
Nombre	Aline Vivianne
Teléfono	65473730
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Carrera	Gastroenterología
Número de cuenta	510226987
2.- Datos del asesor	2.- Datos del asesor
Apellido paterno	Mayoral
Apellido materno	Zavala
Nombre (s)	Arturo
	Ferreira
	Hermosillo
	Aldo
3.- Datos de la tesis	3.- Datos de la tesis
Título	Prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con Colitis ulcerativa crónica inespecífica
Subtítulo	
No. Páginas	52
Año	2015
NUMERO REGISTRO	R-2014-3601-36

MARCO TEÓRICO

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) representa un grupo de afecciones intestinales inflamatorias crónicas idiopáticas. Comprendiendo dos entidades clínicas: Colitis ulcerativa crónica y Enfermedad de Crohn. La patogénesis de la EII no se comprende completamente, se ha propuesto que individuos predispuestos genéticamente, presencia de factores ambientales como bacterias luminales alteradas y aumento de la permeabilidad intestinal desempeñan un papel en la disregulación de la inmunidad intestinal dando lugar a lesiones gastrointestinales¹.

La mayor incidencia y prevalencia EII se ha señalado en el norte de Europa, Reino Unido y Estados Unidos de América, que son las regiones geográficas a las cuales se ha ligado históricamente. Sin embargo, en los últimos años se ha informado un aumento en la incidencia y prevalencia de EII en otras áreas del mundo como lo son Europa central, Europa del sur, Asia, África y Latinoamérica.² En los Estados Unidos de América, la incidencia de CUCI es de 2.2 a 14.3 casos, la de EC es de 3.1 a 14.6 y la prevalencia de CUCI es de 37 a 246 y la EC de 26 a 201; en todos los casos, estos datos son por año y por 100 mil habitantes. En Europa, la incidencia es mayor, con aproximadamente 8.7 a 11.8 para CUCI y de 3.9 a siete para EC, por 100 mil habitantes. En este continente, las tasas de CUCI y EC son 40% y 80% más altas en el norte que en el sur, respectivamente. De acuerdo a lo anterior, la EII es considerada una enfermedad de los países desarrollados ^(2,3,4). Los cambios epidemiológicos que suceden cuando una sociedad ejerce la transición entre estar en desarrollo a ser desarrollado, han permitido comprender mejor la patogénesis de la EII. Se ha observado que con el desarrollo y la modernización de una población específica, la EII emerge principalmente como CUCI; ya posteriormente, se da el incremento en la Enfermedad de Crohn, después de un periodo de tiempo

variable.⁵ En México, se identificó un aumento en la incidencia de CUCI en la última década en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con 76 pacientes diagnosticados por año, comparada con la década anterior, con promedio de 28 pacientes por año; considerando la posible explicación para este aumento en la incidencia es el estilo de vida occidentalizado, en términos de hábitos alimentarios, además de la mejora en el diagnóstico de la enfermedad.⁶

No se conocen por completo los aspectos de la etiopatogenia de la EII, pero se sabe que está involucrada la predisposición genética, así como la activación inapropiada y sostenida del sistema inmunitario gastrointestinal contra la microflora.⁷ Se ha visto mayor recurrencia de EII en usuarios de anticonceptivos orales y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aunque aún no se ha establecido la relación causa.⁸ En modelos murinos se ha visto que es necesaria la flora intestinal para desencadenar la EII. (^{9, 10}).

Se ha involucrado la flora intestinal y patógenos como *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia tracomatis*, *Escherichia coli*, Citomegalovirus, *Sacharomyces cerevisiae*, *Mycobacterium paratuberculosis* y algunos virus, lo cual estimulan a las células presentadoras de antígeno, con la inducción de una respuesta inmune por activación y diferenciación de las células T en iTreg, Th1, Th2 y Th17. La respuesta Th17 ha sido la más estudiada en la EII y es desencadenada por la presencia de IL-1, 6 y 23 secretada por las células presentadoras de antígeno tras el reconocimiento de patógenos. Con la activación de Th17, se producen IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26, TNF-alfa y CCL20, mismas que estimulan la secreción de mucina, defensinas, HD5 y BDI; se ha observado la presencia en la mucosa de IL-26 y 17 con la actividad de la enfermedad; IL-6 e IL-23 tienen papel en la autorregulación al estimular a iTreg, que producen TFG, IL-10, IL-18 e IL35, mismas que se encargan de regular la respuesta inmunológica.¹¹ En la EC la diferenciación es predominantemente Th1 y Th17, mientras que en la CU es hacia Th2 y células NK.¹²

Otra hipótesis propone que existe un defecto en el reconocimiento de los antígenos de la flora intestinal o patógena en el lumen intestinal, posiblemente mediado por sobreestimulación de los receptores Toll- like (TLR) y controlada por otros factores genéticos (mutaciones en DLG5 y OCTN), lo cual resulta en incremento en la adherencia bacteriana, estimulación inapropiada de las células dendríticas, que media la diferenciación de las células T.¹²

La presentación clínica es variable con síntomas inespecíficos como fatiga, fiebre, dolor abdominal, diarrea crónica, pérdida ponderal, fiebre, sangrado gastrointestinal, fístulas enterocutáneas, enteroentéricas o enterovesicales, abscesos, enfermedad perianal, absorción deficiente, úlceras orales, disfagia, litiasis vesicular, obstrucción gastrointestinal. (13,14).

La CU puede tener presentaciones variables, como una pancolitis, colitis distal (del ángulo esplénico al ciego), proctitis ulcerativa (limitada al recto), proctosigmoiditis (afectando a recto y sigmoides).¹⁵ Las manifestaciones clínicas son diarrea, tenesmo, rectorragia, hematoquezia, dolor abdominal tipo cólico, periodos de constipación, fiebre, anemia.¹⁶

Algunos pacientes con EII pueden cursar con manifestaciones extraintestinales, que generalmente guardan relación con la actividad de la enfermedad; de las cuales destacan artritis, espondilitis anquilosante, psoriasis, osteopenia, osteoporosis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, uveítis, iritis, epiescleritis, colangitis esclerosante primaria, amiloidosis secundaria, litiasis renal, trombosis arterial y venosa. El estudio de elección diagnóstico es la colonoscopia con biopsias que muestra en la EC un patrón empedrado y segmentos de mucosa con ulceraciones que alternan con mucosa normal, eventualmente pueden existir granulomas, sin embargo no son específicos de la EC. En el caso de la CU, la inflamación de la mucosa con ulceraciones es continua.¹⁵

La presentación inicial de la CU es gradual con periodos autolimitados de sangrado; sin embargo, menos del 10% pueden iniciar con una variante fulminante. Durante la evolución 3% de los pacientes presentan como complicaciones: hemorragia masiva 3%, 15% colitis fulminante, 20% megacolon tóxico y hasta 10% estenosis que pueden condicionar síntomas obstructivos.^{17, 18} La mortalidad de los pacientes con CU no es mayor a la población general.¹⁹

Puesto que la incidencia de las enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo colitis ulcerosa está aumentando continuamente por todo el mundo, hay una fuerte necesidad de estrategias de tratamiento eficaces. Sin embargo, no hay ninguna terapia que permite para la curación de la enfermedad y, en consecuencia, los medicamentos disponibles tendrán que ser aplicados de acuerdo a la evolución del paciente. La opción preferida para los casos leves de colitis con afección izquierda son los compuestos 5-ASA. Sólo cabe enfatizar que las formulaciones que permiten la dosificación una vez al día no sólo son igualmente efectivos, incluso facilita la implicación de la terapia a largo plazo en la vida diaria. En el caso de los esteroides se requieren con frecuencia para controlar la actividad de la enfermedad, aún más la terapia inmunosupresora con la finalidad de minimizar la exposición de esteroides. Tiopurinas representan el medicamento inmunosupresor de primera elección. En casos más severos, la terapia combinadas con anticuerpos anti-TNF y se debe considerar la posibilidad de terapia desescalada después de la inducción de la remisión. Las principales dificultades se presentan con brotes agudos refractarios a esteroides. Aquí se podrían utilizar ciclosporina, así como anti-TNF. Sin embargo, en caso de enfermedad grave, la alta tasa de colectomía a 1 año se estima de alrededor del 50 %. Si la cirugía a corto plazo es una opción debido a la gravedad de la enfermedad, la ciclosporina puede ser ventajosa, ya que la vida media es corta en comparación con infliximab o adalimumab. El problema central de todos los enfoques

terapéuticos es la falta de marcadores predictores de la evolución de la enfermedad para determinar que pauta terapéutica sería la ideal a utilizar. De hecho, el transcriptoma CD8 + podría llenar este vacío y potencialmente conducir a la clasificación de los pacientes en grupos de bajo y alto riesgo.²⁰

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud pública, que ha cobrado importancia durante las últimas décadas, debido al conocimiento actual de su participación en múltiples funciones fisiológicas del organismo, encontrándose una alta prevalencia de la deficiencia de esta vitamina. En un estudio Francés, realizado por Chapuy y cols, se encontró que en una población de adultos sanos, quienes viven en un ambiente urbano, con falta de exposición al sol, sobre todo en invierno, la dieta no es suficiente para mantener un adecuado nivel de vitamina D.²¹ Algunas bibliografías indican que 1 billón de personas a nivel mundial tienen deficiencia o insuficiencia de Vitamina D.^{22, 23}

La vitamina D cobró mayor importancia cuando se encontró, que muchos tejidos y células tienen receptores para esta vitamina y que éstos poseen la maquinaria necesaria para convertir la forma circulante (25-hidroxi-vitamina D) a la forma activa (1,25 di-hidroxi-vitamina D). Los humanos obtenemos la vitamina D de la exposición al sol, de la dieta y de suplementos alimenticios. La exposición solar, en forma de rayos ultravioleta B, (290-315 nm), penetran la piel y convierten el componente 7-dehidrocolesterol a pre-vitamina D3, la cual es rápidamente convertida a vitamina D3. Debido a que cualquier exceso de pre-vitamina D3 o vitamina D3 es destruido por la luz solar, la exposición excesiva al sol, no causa intoxicación por vitamina D. La luz solar entonces, modula la síntesis de vitamina D, esto también depende del ángulo cenit solar, el cual depende de la latitud, estación y hora del día. Conforme la latitud aumenta, los rayos UVB disminuyen.²³ Debido a que durante los meses de invierno, la tierra se aleja del sol, en consecuencia los rayos UVB atraviesan una distancia mayor, en sentido oblicuo para alcanzar las zonas de mayores latitudes. En un estudio realizado en Inglaterra, se examinó si la exposición al sol

en cantidades adecuadas, era suficiente para mantener niveles adecuados de vitamina D, (>50 ng/dl), se encontró que tener un pico de vitamina D al final del verano, era necesario para mantener concentraciones adecuadas de vitamina D durante el invierno, el 72% de la población no alcanzó el pico, por lo que parece poco probable, que una persona de piel oscura, que habita zonas hacia el norte, de mayor latitud, mantenga niveles adecuados de vitamina D durante el invierno.²⁴

La vitamina D de la piel y la dieta es metabolizada en el hígado a 25 hidroxivitamin D, (ésta es usada para determinar la concentración de vitamina D en los pacientes), posteriormente es metabolizada en los riñones por la enzima 25-hidroxivitamin D-1- α -hidroxilasa a su forma activa 1-25 hidroxivitamin D. La producción de esta última, está regulada de manera estrecha por los niveles de hormona paratiroidea, el calcio y fósforo séricos. El factor de crecimiento de fibroblastos 23, secretado por el riñón y el intestino delgado, suprime la síntesis de 1-25 di-hidroxivitamin D. La absorción del calcio y fósforo a nivel renal e intestinal se incrementa en la presencia de 1-25 di-hidroxivitamin D.²⁵

No existe consenso en los niveles de vitamina D séricos, que se consideran como deficiencia, la mayoría la define como una concentración menor a 20 ng/dl. Su relación con la hormona paratiroidea es inversamente proporcional, al llegar los niveles de 25-hidroxivitamin D a 30 ng/dl, los niveles de hormona paratiroidea se estabilizan. Se ha encontrado que la absorción de calcio mejora de un 45 a 65%, en mujeres cuando los niveles de 25-hidroxivitamin D aumentan de 20 a 32 ng/dl, de acuerdo a lo anterior los niveles de 25-hidroxivitamin D de 21 a 29 ng/dl pueden ser considerados como insuficiencia de vitamina D y niveles mayores de 30 ng/dl indican suficiencia. Priemel y colaboradores publicaron un estudio (2010) en el que se realizaron biopsias de la cresta iliaca a 675 pacientes, se encontró que una mineralización patológica ocurría con niveles por debajo de 75 ng/dl. Sin embargo una concentración sérica de 25-hidroxivitamin D mayor

a 50 ng/dl puede ser considerada como normal. Hasta el momento no existen estudios con buena evidencia que demuestren que es beneficioso para la salud, incrementar el nivel sérico de vitamina D de 50 a 75 ng/dl. Existen diferentes ensayos disponibles para la medición de 25-hidroxivitamina D, se considera que la cromatografía líquida más la espectroscopia es el estándar de oro.

Algunos de los factores de riesgo para desarrollar deficiencia de vitamina D son pobre exposición a luz solar, se ha visto que en sitios cercanos al ecuador tienen niveles séricos mayores de vitamina D. En latitudes al norte, el mayor factor de riesgo en todas las edades es la piel oscura, lo cual también ha resultado ser factor de riesgo en los climas calientes. Así mismo las personas de edad avanzada, se consideran en riesgo, ya que pasan la mayor parte del día en lugares cerrados; Sambrook y cols realizaron un estudio (2011) en acilos, donde aleatorizaron a los participantes para recibir mayor exposición a los rayos UVB, sacaban a los pacientes a espacios al aire libre, para incrementar la exposición, esto aunado a suplementación o no con vitamina D o ninguno, los puntos finales de este estudio fueron cambios en la concentración de 25-hidroxivitamina D y la incidencia de caídas después de los 12 meses, encontraron que hubo poca adherencia a la exposición solar, por lo que no hubo efecto significativo final, con la exposición solar.²⁶

La vitamina D interfiere como ya se mencionó, en muchos procesos fisiológicos, el metabolismo óseo es uno de ellos, sin la vitamina D, solo 10 a 15% del calcio y cerca del 60% del fósforo de la dieta se absorbe. La hormona paratiroidea estimula la reabsorción del calcio a nivel intestinal y favorece la producción de 1-25 hidroxivitamina D por el riñón, también estimula la actividad de los osteoblastos, quienes transforman los preosteoblastos en osteoclastos maduros, éstos destruyen la matriz de colágeno mineralizada, causando osteopenia y osteoporosis. Conforme la deficiencia de vitamina D progresa, las glándulas paratiroideas están estimuladas, causando hiperparatirodismo secundario. La hormona paratiroidea también favorece la fosfaturia, por lo que causa un

fósforo sérico normal o bajo, sin un producto calcio-fósforo adecuado, lo que contribuye a osteomalacia, con una matriz de colágeno no adecuadamente mineralizada.

Actualmente se conoce que diversos tejidos tienen receptores para vitamina D, como cerebro, próstata, mama, colon y células de la inmunidad y algunos de estos poseen la enzima 25-hidroxivitamina D-1- α -hidroxilasa. Directa o indirectamente 1-25 hidroxivitamina D controla más de 200 genes, incluyendo genes responsables de la proliferación, diferenciación, apoptosis y angiogénesis. Disminuye la proliferación celular en células normales y células cancerígenas e induce su diferenciación final. Análogos de la vitamina D se utilizan en tratamientos dermatológicos por éstas propiedades. 1-25 hidroxivitamina D también es una potente inmuno-moduladora, los monocitos y los macrófagos expuestos a lipopolisacáridos de micobacterias (*Mycobacterium tuberculosis*) regulan a la alza el gen que codifica para el receptor de vitamina D y para la enzima 25 hidroxivitamina D-1- α -hidroxilasa, la producción aumentada de 1-25 hidroxivitamina D resulta en la síntesis de catelicidina, un péptido encargado de destruir a *M. tuberculosis* así como también a otros agentes infecciosos. Cuando los niveles de vitamina D están por debajo de 20 ng/ml, los monocitos y macrófagos no pueden iniciar los mecanismos de inmunidad innata, lo que en parte puede explicar por qué los afroamericanos, que de manera frecuente se encuentran deficientes de vitamina D, son más propensos a adquirir tuberculosis y a tener formas más agresivas de ésta.²⁷

Como se ha mencionado, hay estudios que muestran que los habitantes de zonas de mayor altitud tienen mayor riesgo de tener deficiencia de vitamina D, en relación las personas que viven más cerca al Ecuador, en relación a esto se ha encontrado que los primeros están más propensos a desarrollar cáncer de colon, próstata y de mama. También existen estudios que han intentado encontrar una relación entre niveles bajos de vitamina D, con el desarrollo de hipertensión arterial. Así mismo se ha encontrado que la

vitamina D disminuye la producción de citocinas proinflamatorias, las cuales pueden producir daño al miocardio.^{28, 29}

Aún falta por determinarse si un bajo nivel de vitamina D es un factor que contribuye y / o una consecuencia de la Enfermedad inflamatoria intestinal. La señalización de la vitamina D a través del VDR, un miembro de la super familia de receptores nucleares, ha sido detectada en más de 30 tipos de diferentes tejidos. La distribución de VDR en la piel y el sistema inmune, que no están involucrados en el metabolismo del calcio, sugiere papeles fisiológicos adicionales para la vitamina D en la homeostasis. Los mecanismos de modulación de la vitamina D en la transcripción de genes están actualmente definiéndose. La unión de 1,25 dihidroxivitamina D₃ (1,25 [OH]₂D₃) a la VDR induce heterodimerización de la VDR con el receptor X retinoide. La unión de este complejo promueve reclutamiento de coactivadores de receptores nucleares, que permite alteración en la estructura de la cromatina a través de la acetilación de histonas, produciendo la entrada de las moléculas de transcripción básica y la mejora de transcripción de genes.³⁰ La evidencia más fuerte de que VDR y su ligando tienen papeles importantes en la patogénesis de la Enfermedad inflamatoria intestinal, proviene de estudios en modelos murinos de inflamación intestinal crónica, específicamente del ratón knockout y la interleucina - 10 (IL - 10). Este animal desarrolla una enterocolitis espontánea similar a la de Colitis ulcerativa crónica inespecífica dentro de 5 a 8 semanas del nacimiento debido a una respuesta inmune no controlada para la flora intestinal y aproximadamente 30 % de los ratones mueren a causa de anemia y pérdida de peso severa.³¹ Cantorna y colaboradores demostraron un vínculo experimental entre el estado de vitamina D y la gravedad de la Enfermedad inflamatoria intestinal en estos animales knockout deficientes de IL- 10. Estos autores mostraron que la deficiencia de vitamina D agrava los síntomas y la severidad de la enterocolitis en dichos ratones.³² La observación

de que VDR se expresa significativamente en el sistema inmune, incluyendo monocitos de sangre periférica, los leucocitos, y células presentadoras de células CD4 + T activadas ha planteado la posibilidad de que los agonistas VDR puede tener actividad inmunomoduladora.³³

Además, la demostración de que las células dendrítica y en menor medida, los linfocitos T activados tienen la capacidad de sintetizar 1,25 (OH) 2D3 a partir de precursores de sol derivados sugiere actividad autocrina / paracrina.³⁴

En general, la 1,25 (OH) 2D3 parece inhibir la respuesta inmune mediada por Th1, promueven la respuesta por Th2 y la búsqueda de células inmunes con la expresión del marcador. Estos datos de laboratorio in vitro con el apoyo de varios modelos en animales in vivo demuestran potente evidencia de inmunomodulación terapéutica por la vitamina D. La integridad de la barrera de la mucosa intestinal es preservada por la enorme capacidad de regeneración del epitelio de la mucosa. Un potencial patógeno factor en la etiopatogenia de la enfermedad, datos recientes en animales sugieren que el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial del intestino por la vitamina D es crítico en la prevención del desarrollo de Enfermedad inflamatoria intestinal. En estudios in vitro han demostrado de forma consistente que la vitamina D estimula la migración de células epiteliales, lo que sugiere que la vitamina D está involucrada en la regulación de la restitución epitelial en la cicatrización de la mucosa, estas observaciones pueden explicar, al menos en parte, las asociaciones entre la deficiencia de vitamina D y la Enfermedad inflamatoria intestinal.³⁵ Recientemente un grupo de estudio observó que la señalización de 1,25 D es un inductor directo de la expresión de NOD2.³⁶

Así mismo la asociación de los climas templados (por ejemplo, latitudes septentrionales con exposiciones de luz solar más bajas) con mayor incidencia y prevalencia de enfermedades autoinmunes ha llevado a la implicación de la patogénesis de la vitamina D.

Una observación similar ha demostrado mayor incidencia y prevalencia de la Enfermedad inflamatoria intestinal en los países del norte de Europa (por ejemplo, el Reino Unido y Escandinavia) en comparación con sus homólogos más soleado del sur (por ejemplo, Croacia).³⁷ Por otra parte, una variación estacional en el inicio y las exacerbaciones de la enfermedad inflamatoria han sido señaladas. Por ejemplo, el inicio sintomático de la Colitis ulcerativa crónica inespecífica parece alcanzar su punto máximo en diciembre,³⁸ mientras que los más altos índices de recaída CD se han observado en el otoño y el invierno.³⁹

Además los pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal también son propensos a absorción deficiente intestinal de la vitamina D, especialmente después de resecciones intestinales o el uso de colestiramina para diarrea postresectional, ambos de los cuales agotan ácidos biliares esenciales para la absorción de la vitamina D. Un reciente grupo buscó describir las características clínicas de la enfermedad basados en niveles de 25OHD en suero en pacientes con Enfermedad de Crohn encontrando que la actividad de la enfermedad según la evaluación de la puntuación de Harvey Bradshaw se correlacionó negativamente con los niveles séricos de 25OHD, curiosamente las concentraciones más bajas de vitamina D se observaron en pacientes con afectación del yeyuno. Los únicos predictores de Niveles 25OHD en este estudio no eran sorprendentemente la gravedad de la enfermedad y la exposición a la luz solar.⁴⁰

Por lo tanto, qué nivel de 25 hidroxivitamina D es suficiente para las acciones inmunomoduladoras; hasta el momento el nivel de 25OH en suero es el biomarcador aceptado del estado de la vitamina D. Se ha demostrado que las concentraciones mayores que 25OHD 20-25 nmol / lt indican deficiencia severa de vitamina D, que dará lugar a raquitismo y osteomalacia.⁴¹ Sin embargo, no hay un consenso formal de la condición óptima 25OHD en la actualidad, aunque la opinión de expertos oscila entre

niveles de 50 y 100 nmol/l. Estos niveles 25OHD objetivos son con base en el argumento de que sólo los pacientes con niveles 25OHD por encima de 50 nmol / l no muestran cambios significativos en la circulación de hormona paratiroidea (PTH) posteriores al tratamiento con vitamina D. Sin embargo, el nivel sérico circulante 25OHD que es óptimo para el sistema inmunológico no es conocido, hay algunos indicios de que niveles 25OHD de alrededor de 75 nmol/l pueden ser óptimos como se evidencia de incremento en la respuesta inmune para mejoría del paciente.⁴² La dosis diaria de vitamina D necesaria para lograr niveles 25OHD adecuadas también son poco claros, los actuales límites de dosis diaria de seguridad recomendadas se mantienen en controversia (1000 UI/día y 2000 UI/día en el Reino Unido y América del Norte , respectivamente.⁴³

Se necesita definir sin embargo si la preexistencia de deficiencia de vitamina D fue el evento inicial que conduce a la perpetuación de la gravedad de la enfermedad o si la deficiencia de vitamina D es la consecuencia de una enfermedad subyacente grave. Es probable que la verdad esté en algún punto intermedio; a pesar de ello el papel de la deficiencia de vitamina D como un predictor de gravedad de la enfermedad no se puede definir hasta el momento. Hasta el momento varios factores predictivos para el desarrollo de la deficiencia de vitamina D se consideran asociados a la Enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente en la Colitis ulcerativa crónica inespecífica, en la cual se han identificado en estudios anteriores; estos incluyen duración de la enfermedad, mayor actividad de la enfermedad, el tabaquismo, la resección intestinal previa, afección ileocolónica, el estado nutricional y la estación del año. Sin embargo, estos estudios han sido pequeños y no realizados en nuestra población hasta el momento. A pesar de la asociación reconocida entre la vitamina la deficiencia de D y la salud ósea en la Enfermedad inflamatoria intestinal, pocos estudios han examinado la función

inmunomoduladora de la vitamina D mediante la exploración de su asociación con la actividad de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Entre los pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal de tipo colitis ulcerativa crónica inespecífica la prevalencia de deficiencia de vitamina D aun no está establecido por lo pocos estudios realizados hasta el momento, sin embargo se ha determinado que existe una mayor asociación de dicha alteración de acuerdo a la gravedad de presentación de la enfermedad.

En México no hay estudios que reporten la prevalencia de estas alteraciones en la población con Colitis ulcerativa crónica inespecífica, alteraciones asociadas o probables intervenciones y acciones preventivas que se pudieran ejercer en este tipo de población para mejorar las condiciones del paciente como un complemento a su terapia estándar.

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con Enfermedad inflamatoria de tipo Colitis ulcerativa crónica inespecífica son un grupo vulnerable para el desarrollo de deficiencia de vitamina D por diversos factores como son la duración de la enfermedad, mayor actividad de la enfermedad, el tabaquismo, tratamiento quirúrgico previo, afección de intestino delgado, el estado nutricional y la estación del año. Identificándose que dicha asociación podría condicionar mayor actividad de la enfermedad por ello la detección oportuna de dichos individuos, permitirá realizar medidas de prevención primaria, con el objetivo final de disminuir la prevalencia, impactar positivamente en el tratamiento y disminución de la actividad de la enfermedad así como sus complicaciones relacionadas a otros órganos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de deficiencia de vitamina D en paciente con Colitis ulcerativa crónica inespecífica de la unidad de Gastroenterología del Hospital de Especialidades de CMN XXI?

HIPÓTESIS

La deficiencia de vitamina D es mayor en pacientes con Colitis ulcerativa crónica inespecífica con actividad moderada o severa de la enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en los pacientes con Colitis ulcerativa crónica inespecífica de la unidad de Gastroenterología del Hospital de Especialidades de CMN XXI

Objetivos secundarios

Determinar la asociación entre la deficiencia de Vitamina D y la actividad de la enfermedad en pacientes con Colitis ulcerativa crónica inespecífica de la unidad de Gastroenterología del Hospital de Especialidades de CMN XXI.

Determinar las características demográficas de los pacientes con deficiencia de vitamina D y Colitis ulcerativa crónica inespecífica de la unidad de Gastroenterología del Hospital de Especialidades de CMN XXI

MATERIAL Y METODO

TIPO DE ESTUDIO

Tipo de estudio: Prospectivo, transversal, analítico.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se estudiaron pacientes con Colitis ulcerativa crónica inespecífica de la Clínica de Enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital de Especialidades CMN SXXI durante el periodo de 1 junio de 2013 a 1 junio 2014 y que cumplían con los criterios de inclusión.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se tomó un tamaño de muestra a conveniencia en el que se incluirán a todos los pacientes evaluados en la Clínica de Enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital de Especialidades CMN SXXI durante el periodo de 1 junio de 2013 a 1 de junio 2014.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de selección: pacientes con diagnóstico de Colitis ulcerativa crónica inespecífica con o sin actividad de la enfermedad.

CRITERIOS DE INCLUSION

- ✓ Paciente con diagnóstico clínico, bioquímico y endoscópico de Colitis ulcerativa crónica inespecífica.
- ✓ Edad mayor de 18 años.
- ✓ Estar en seguimiento en la consulta de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI
- ✓ Pacientes que cuenten con el expediente clínico completo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- ✓ Pacientes con Deficiencia de vitamina D conocida o que se encuentra bajo suplementación oral con vitamina D.

- ✓ Pacientes que pierdan derechohabiencia durante el estudio.
- ✓ Pacientes que no acepten incluirse al estudio.

GRUPO DE ESTUDIO

Pacientes con Colitis ulcerativa crónica inespecífica con actividad o en remisión de la enfermedad

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes con Colitis ulcerativa crónica inespecífica que acuden a la consulta de Gastroenterología del Hospital de Especialidades fueron evaluados y se seleccionaron aquellos que cumplan con los criterios de inclusión descartándose alteraciones estructurales que pudieran modificar los resultados y se realizó la toma de muestra sanguínea para determinar las concentraciones de vitamina D.

Todos los pacientes con Colitis ulcerativa crónica inespecífica fueron invitados a participar en el estudio y solo se incluyeron aquellos que den su consentimiento por escrito para participar en el mismo.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó en forma rutinaria la toma de niveles séricos de vitamina D después de una noche de ayuno, las cuales fueron procesadas inmediatamente en el laboratorio central del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuyos valores fueron vaciados en la hoja de recolección de datos para identificar alteraciones. Asimismo, se determinó la actividad de la enfermedad de acuerdo a la escala de actividad True Love Witts y la Escala de Montreal.

VARIABLES DE INTERES

Dependientes

Grado de actividad de la enfermedad

Independientes

Niveles de vitamina D

Tabaquismo

Tratamiento quirúrgico previo

Tiempo de diagnóstico de la enfermedad

Tratamiento empleado actual

DEFINICIONES DE VARIABLES

Vitamina D

Definición conceptual: sustancia orgánica que existe en los alimentos y que, en cantidades pequeñísimas, es necesaria para el perfecto equilibrio de las diferentes funciones vitales. La vitamina D es un heterolípido insaponificable del grupo de los esteroides. Es una provitamina soluble en grasas.

Definición operacional: se determinará por el método EI LIASON 25 OH Vitamin D TOTAL, corresponde a un inmunoensayo por quimiluminiscencia, técnica utilizada en el laboratorio de esta unidad, la técnica se encuentra estandarizada.

Tipo de variable: cuantitativa continúa

Escala de medición: ng/dl

Edad.

Definición conceptual: Estado de desarrollo corporal semejante, desde el punto de vista de los exámenes físicos y de laboratorio, a lo que es normal para un hombre o una mujer con el mismo tiempo de vida cronológica ⁽⁴⁷⁾.

Definición operacional: Número de años vividos, consignado en el expediente clínico.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Escala de medición: Número de años.

Género.

Definición conceptual: Clasificación del sexo de una persona en masculino, femenino o intersexual. Sexo particular de una persona. ⁽⁴⁸⁾.

Definición operacional: Sexo consignado en el expediente clínico.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Escala de medición: 1: Hombre, 2: Mujer.

Peso.

Definición conceptual: Fuerza con la que la tierra atrae a un cuerpo.

Definición operacional: Lo consignado en el expediente clínico o la última determinación consignada en el carnet de citas médicas de su unidad de medicina familiar

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: Kilogramos.

Talla

Definición conceptual: Es la altura que tiene un individuo desde el punto más alto de la cabeza hasta los talones.

Definición operacional: Lo consignado en el expediente clínico o la última determinación consignada en el carnet de citas médicas de su unidad de medicina familiar

Tipo de variable: Cuantitativa continúa.

Escala de medición: Metros

Actividad de la enfermedad:

Definición conceptual: Gravedad de la enfermedad con la finalidad de evaluar un tratamiento y un pronóstico.

Definición operacional: Para fines prácticos de este estudio se valorará de acuerdo a parámetros establecidos en la escala de Truelove-Witts y la sumatoria de los mismo para determinar grado de actividad leve, moderado o severo.

Tipo variable: Cualitativa ordinal

Escala de medición: Escala Truelove-Witts

Definición conceptual: Gravedad de la enfermedad con la finalidad de evaluar un tratamiento y un pronóstico.

Definición operacional: Para fines prácticos de este estudio se valorará de acuerdo a parámetros establecidos en la escala de Montreal y la sumatoria de los mismo para determinar grado de actividad S0, S1, S2 y S3.

Tipo variable: Cualitativa ordinal

Escala de medición: Escala Montreal

Tabaquismo:

Definición conceptual: adicción al tabaco, provocada principalmente por uno de sus componentes más activos, la nicotina.

Definición operacional: Lo consignado en el expediente clínico para definir si consume o no tabaco

Tipo variable: Cuantitativa continúa.

Escala de medición: Índice tabáquico.

Recolección de datos:

Los datos obtenidos se registrarán en la hoja de recolección de datos mostrada en el apéndice.

Organización de datos:

Los datos se vaciarán en una hoja de Microsoft Excel para su rápida identificación de casos especiales.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Los datos se procesaron por medio del paquete estadístico SPSS V.20. Se evaluó la distribución de las variables cuantitativas utilizando la prueba de Shapiro Wilks. Las variables se describen utilizando medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rangos intercuartílicos 25 y 75%), de acuerdo a su distribución. Las variables cualitativas se describen utilizando frecuencias y porcentajes. Para buscar asociación entre estas variables, se utilizó la prueba de chi cuadrada. Para evaluar correlaciones, se utilizó la prueba de Pearson. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Riesgo para el paciente: Mínimo.

El presente estudio se basa en los principios de la Declaración de Helsinki y en La Ley General de Salud, Título Segundo, De Los Aspectos Éticos De La Investigación En Seres Humanos, CAPITULO I Disposiciones Comunes.

Artículo 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Artículo 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Así mismo el protocolo fue presentado para su aprobación por el comité de ética e investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. En este estudio no existe ningún riesgo para los pacientes dando la garantía de que no se identificará a ninguno de ellos ya que la información que se maneja es exclusivamente con fines académicos.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos:

Participaron dos médicos de base y un residente del Servicio de Gastroenterología.

Personal de laboratorio.

Recursos materiales:

Computadora con paquetería Office y base de datos

Tubos para recolección de muestras séricas

Hojas blancas, fotocopias.

Lápices, plumas.

Impresora

Recursos financieros:

Reactivos de para medición de vitamina D por el laboratorio central del Hospital de especialidades de CMN SXXI, dicha prueba no se realiza de forma regularmente para esta patología sino para otras situación clínicas.

RESULTADOS

Se realizó el reclutamiento de pacientes en un periodo comprendido de 1 de Junio de 2013 al 1 de Junio de 2014, se reclutaron a 63 pacientes con diagnóstico de Colitis ulcerativa crónica inespecífica del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, a los cuales se les solicitó su consentimiento informado para la inclusión a este estudio. Posteriormente se les realizó una encuesta que incluyó datos demográficos, variedad de la enfermedad, esquema terapéutico empleado y medición de índices de actividad de la enfermedad con las escalas de True-Love Witts y Escala de Montreal con medición serológica de la concentración de vitamina D, mediante venopunción y un ayuno previo de 8 horas. Se eliminaron de acuerdo a los criterios de exclusión a 23 pacientes, quedando un total de 40 participantes.

Características generales de la población

De los pacientes incluidos al estudio 56% corresponden al género femenino y 44% al género masculino. (Tabla 1).

La edad de diagnóstico fue 35 años (RI: 28-49 años) y la edad al momento del estudio es de 43 años (34-62 años), con un índice de masa corporal de 25.4 ± 4.4 kg/m². En la tabla uno se identifican las características clínicas y bioquímicas de los pacientes estudiados. Se identificó de acuerdo a la Variedad de la enfermedad: 71% de los pacientes con variedad E3, 16% de los pacientes con variedad E2 y 13% de los pacientes con variedad E1.

Tabla 1. Características de la población		
Edad (años)		43 (34-62)
Edad de diagnóstico		35 (28-49)
Género		
Mujer		56%
Hombre		44%
IMC (kg/m²)		25.4 ± 4.4
	Peso normal	42.9%
	Sobrepeso	39.7%
	Obesidad	14.3%
Tabaquismo	Si	5%
	No	95%
Hb (g/dl)		14.4 ± 1.74
PCR (mg/dl)		0.17 (0.1-0.3)
VSG (mm West-G)		9 (4-18)
Vitamina D (ng/dl)		17 (10-21)
Calcio (mg/dl)		9.1 (8.7-9.6)
Variedad de la enfermedad		
E1	13%	
E2	16%	
E3	71%	
*Mediana (Rangos intercuantílicos 25-75)		

Hasta 41% de los pacientes cursaban con otras comorbilidades asociadas, entre las cuales destacan: Hipertensión arterial sistémica 6%, Hipotiroidismo 5%, Enfermedad hepática grasa no alcohólica 5%, Dislipidemia 5% y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) 5% principalmente. La presencia de otras comorbilidades asociadas se describe en la Tabla 2.

El 16% de los pacientes presentaron manifestaciones extraintestinales, las cuales son: Artropatia 10%, Paniculitis 1.6%, Trombocitopenia 1.6%, Hepatitis autoinmune 1.6% y Osteopenia 1.6%.

Tabla 2. Comorbilidades asociadas y Manifestaciones extraintestinales	
Comorbilidades	41%
Hipertensión arterial	6%
Diabetes Mellitus 2	5%
Enfermedad hepática grasa no alcohólica	5%
Hipotiroidismo	5%
Dislipidemia	5%
DM tipo 2/HAS	3%
Otras:	1.6%
Lupus eritematoso, Vitiligo, Hiperuricemia, Hipercalciuria, Tuberculosis latente.	
Manifestación extraintestinal	16%
Artropatia	10%
Paniculitis	1.6%
Hepatitis autoinmune	1.6%
Trombocitopenia	1.6%
Osteopenia	1.6%

Terapia actual empleada

Los medicamentos 5-ASA son la terapia principal empleada en nuestro grupo de estudio (75%), la combinación de 5-ASA y azatioprina (17%), 5-ASA y esteroide 5%, un 3% la combinación de los tres fármacos antes comentados y 19% de los pacientes con terapia biológica.

Actividad de la enfermedad

En los estudios de colonoscopia de los pacientes se identificó de acuerdo a la Escala de Mayo la siguiente actividad: 19% de los pacientes Mayo 0, 62% Mayo 1, 12% Mayo 2 y 7% de la población Mayo 3. Los reportes histopatológicos reportaron: 54% de los pacientes sin actividad de la enfermedad, 44% de los pacientes con actividad (leve-moderada) sin displasia y 2% de los pacientes con actividad (leve-moderada) y displasia de bajo grado.

La actividad de la enfermedad clínicamente fue evaluada mediante las escalas de TrueLove Witts y Montreal, se identificó de la siguiente manera:

TrueLove Witts: 93% actividad leve y 7% actividad moderada.

Montreal: 25% S0, 70% S1 y 5% S2.

Concentraciones de vitamina D

De la población analizada sólo 10% de los pacientes tenían concentraciones de vitamina D normal, 75% tenían insuficiencia y 15% tenían deficiencia. Para determinar si la variedad de la enfermedad se correlaciona con mayor deficiencia de vitamina D se empleo χ^2 con una $p < 0.60$ no siendo estadísticamente significativo.

De acuerdo a los reportes nacionales e internacionales, definimos el punto de corte de 25 ng/ml⁴⁶, para identificar a los pacientes con vitamina D baja o normal. Agrupando mediante este punto de corte buscamos la asociación entre las concentraciones bajas de

vitamina D y las escalas de actividad de la enfermedad (Tabla 3 y 4). De entre estas al realizar el análisis se encontró solo estadísticamente significativa la asociación al evaluarse mediante la Escala TrueLove Witts con una $p < 0.24$.

	Leve	Moderada	Total
Deficiencia de vitamina D	5	2	7
Total	31	1	32
Total	36	3	39

	S0	S1	S2
Deficiencia de vitamina D (pacientes)	10	28	2

Se encontró correlación entre las concentraciones de vitamina D y los niveles de VSG de los pacientes con un coeficiente de correlación de pearson = 0.318 con una $p < 0.48$.

Se encontró correlación entre las concentraciones de vitamina D y el índice de masa corporal, con una p de Pearson de -0.48 con una $p < 0.002$; sin embargo al agrupar nuestra población encontramos que 42.9% de los pacientes tenían peso normal, 39.7% sobrepeso y 14.3% obesidad y deficiencia de vitamina D. De esta forma, identificamos que no hay diferencias estadísticamente significativas en pacientes con sobrepeso y

obesidad, lo cual podría traducir que requerimos más estudios para corroborar si existe un efecto de este factor sobre las concentraciones de vitamina D en los pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal de tipo Colitis ulcerativa crónica inespecífica.

DISCUSIÓN

En este estudio analizamos a una población homogénea, para describir la prevalencia de Deficiencia de vitamina D en pacientes con Colitis Ulcerativa crónica inespecífica, quienes por la condición de la enfermedad per se, se considerarían pacientes con mayor deficiencia de vitamina D de acuerdo al grado de la actividad de la enfermedad.

De la población estudiada se identificó que la edad de diagnóstico fue a los 35 años (28-49 años), que la variedad de la enfermedad con mayor prevalencia es la E3 (71%), lo cual es similar a otros estudios previamente publicados en nuestro país.⁴⁴ Al realizar nuestro análisis estadístico por medio de la prueba de X^2 se determinó que la variedad de la enfermedad no se correlacionaba con mayor deficiencia de vitamina D con una $p < 0.60$, no siendo estadísticamente significativa.

Se identificó que el 41% de los pacientes cursa con otras comorbilidades asociadas, entre las cuales destacan: Hipertensión arterial sistémica 6%, Hipotiroidismo 5%, Enfermedad hepática grasas no alcohólica 5%, Dislipidemia 5% y Diabetes Mellitus tipo 2 5% principalmente.

Encontramos que el 75% de la población estudiada tiene insuficiencia y un 15% cursa con deficiencia de vitamina D; dentro de esos pacientes se identificó mayor proporción de acuerdo al género en las mujeres con un 56% de la población evaluada. En nuestro país

existe una prevalencia del 9.8% de deficiencia de vitamina D y un 20% de insuficiencia de acuerdo a lo reportado en el último consenso de ENSANUT 2006.⁴⁶

Encontramos que sólo el 16% de nuestros pacientes cursa con manifestaciones extraintestinales siendo la Artropatía la más prevalente de estas, con resultados semejante a lo descrito en México.⁴⁴

Se han realizado diversos estudios para determinar la relación que pudiera existir en los pacientes obesos y la deficiencia de vitamina D, proponiéndose como hipótesis que la biodisponibilidad de la vitamina D disminuye con el aumento de la adiposidad debido a mayor retención de la vitamina D en dicho tejido⁴⁵. Sin embargo, no se ha podido determinar cuál la relación entre las concentraciones de vitamina D y la prevalencia de sobrepeso y obesidad en nuestra población, por lo que decidimos evaluar su impacto en los resultados. Así, logramos identificar en nuestro análisis que el Índice de masa corporal sí se encuentra relacionado de forma estadísticamente significativa (prueba de pearson - 0.48 con una $p < 0.002$), pero al realizar análisis de subgrupos de acuerdo a su índice de masa corporal, se encontró que no había diferencia estadística. Esto podría estar en relación a nuestro tamaño de muestra, sin determinar hasta el momento un resultado final. La actividad de la enfermedad se evaluó mediante las escala de TrueLove Witts y Montreal, identificándose en esta población que la mayoría de nuestros pacientes se encontraban con actividad leve de la enfermedad: TrueLove Witts 93% leve y Montreal 71% S1 y sólo 7% moderada TrueLove Witts y 5% S2 por Montreal. De acuerdo a lo planteado como hipótesis en este estudio, se consideraría que los pacientes con mayor actividad tendrían mayor deficiencia de vitamina D, sin embargo en el análisis estadístico realizado encontramos que no hay diferencias estadísticas al emplear como escala de actividad la escala de Montreal y sí se identifica diferencia estadísticamente significativa al evaluar a los pacientes con TrueLove Witts con una $p < 0.24$.

Dentro de las limitantes de nuestro estudio son que la determinación de vitamina D no se realizó mediante la prueba de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) debido a que no contamos con este equipo en nuestra unidad y a que dicha prueba no ha sido estandarizada. Es necesaria la realización de esta prueba con dicho equipo puesto que tiene mayor sensibilidad y especificidad en sus resultados. Otra limitante del estudio fue el tamaño de la muestra, por lo que sugerimos que se requiere completar posteriormente este análisis.

CONCLUSIONES

De los pacientes evaluados en este estudio se encontró que la población con Colitis ulcerativa crónica inespecífica cuenta con deficiencia de vitamina D hasta en un 15 % de la población estudiada. También se determinó la relación entre la actividad de la enfermedad por medio de la Escala de TrueLove Witts y la deficiencia de vitamina D en dichos pacientes encontrando que a mayor grado de actividad existe mayor deficiencia de vitamina D, confirmándose la hipótesis antes planteada. Sugerimos que se requieren más estudios para determinar en este grupo de pacientes el punto de corte para las concentraciones de vitamina D y por consiguiente en estudios posteriores evaluar la probabilidad del inicio de la terapia con vitamina D como coadyuvante a su terapia basal. En conclusión, los pacientes con Colitis ulcerativa crónica inespecífica observados en nuestro medio cuentan con deficiencia de vitamina D, sin embargo se requieren más estudios con un tamaño de muestra mayor para determinar si en nuestra población existe una relación entre la actividad de la enfermedad y la deficiencia de vitamina D.

Anexos:

- 1) Consentimiento informado**
- 2) Hoja de recolección de datos**

Anexo 1.-

“ DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ “
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACION CLINICA

México D.F a de del 2014.

Por medio de la presente se invita a participar en el estudio de investigación titulado “**Prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con colitis ulcerativa crónica inespecífica**”, que se llevará a cabo en el Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades CMN SXXI.

El propósito del estudio es determinar la deficiencia de vitamina de D en pacientes con colitis ulcerativa crónica inespecífica usted está siendo invitado porque se encuentra en tiene esta enfermedad. Al igual que Usted, otras personas más, derechohabientes del IMSS, serán invitadas. Su participación es completamente voluntaria. Por favor, lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que juzgue pertinentes antes de decidir si desea o no participar

Si usted desea participar sería otorgando información para la historia clínica y aceptar la toma de muestra sanguínea en una ocasión.

Los riesgos inherentes a la punción de toma de muestras venosas como flebitis, hematomas, celulitis. Inconvenientes: Dolor producido por la punción venosa, y algunas ocasiones se puede llegar a requerir varias punciones para la toma de muestra.

Beneficios: Contribuir en la identificación de factores que intervienen en el déficit de vitamina D y su utilidad clínica en la patología de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Es importante que sepa que no recibirá un pago por su participación y que el estudio no implica gasto alguno para Usted, de la misma manera, es importante que sepa que conserva el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.

Usted no recibirá ningún beneficio directo en su participación, sin embargo el estudio podría contribuir a la optimización del tratamiento para dicha enfermedad.

La información que nos proporcione para identificarlo(a) (**nombre, teléfono y dirección**), al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas y de laboratorio, serán guardados de manera confidencial para garantizar su privacidad.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida al asignarle un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Si tiene dudas sobre su participación (**anotar el teléfono en el que puede localizar al investigador**)

Si Usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables del **Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI a los Tel. 56276900 ext. 21419, de 7:30 a 15:00 hs. El Comité Local de Investigación se encuentra ubicado en el 2º piso del Edificio del Bloque H, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.**

Declaración de Consentimiento

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Fecha:

Nombre y firma del paciente

Nombre matrícula y firma del investigador responsable

Testigo

Testigo

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Número _____

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. PACIENTE INICIALES _____
2. EDAD _____
3. GÉNERO _____
4. TALLA _____
5. PESO _____
6. ÍNDICE DE MASA CORPORAL _____
7. TABAQUISMO: 1(SI) 2(NO)
8. TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD _____
9. ESQUEMA DE TRATAMIENTO ACTUAL:

MEDICAMENTO	DOSIS

10. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO PREVIO

11. LABORATORIO

REACTIVO	NIVELES SÉRICOS
Niveles de vitamina D	
Hemoglobina	
PCR	
VSG	

Escala de Actividad (TrueLove-Witts):

LEVE	MODERADO	SEVERO
- < 4 deposiciones/día sin o con pequeño sangrado - No fiebre - No taquicardia - Ligera anemia - VSG < 30 mm/hr	- Intermedio entre leve y severo	- > 6 deposiciones/día con sangrado - Fiebre > 37.5°C - Frecuencia cardíaca > 90 latidos / minuto - Anemia con hemoglobina < 75% de normal - VSG > 30 mm/ hr

Escala de Montreal para gravedad

S0	Colitis en remisión (colitis silente): no hay síntomas de la enfermedad.
S1	Colitis leve: 4 o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VSG.
S2	Colitis moderada: criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves.
S3	Colitis grave: 6 o más deposiciones diarias con sangre, fiebre (> 37,5) o taquicardia (> 90 lat./min) o anemia (Hb < 10,5 g/dl) o aumento de la VSG (> 30 mm/h), a menudo con signos de afección («toxicidad») sistémica grave.

REFERENCIAS

1. Charles N. Bernstein et al. Inflammatory bowel disease: a global perspective. World Gastroenterology Organization, Junio 2009.
2. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
3. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1424-9.
4. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690-7.
5. Shanahan F, Bernstein CN. The evolving epidemiology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:301-5.
6. Yamamoto-Furusho JK. Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico. A single hospital-based study in a 20 year period (1987-2006). *J Clin Gastroenterol* 2009;43:221-4.
7. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease., *Nature*, 2007, Vol. 448, pp. 427–434.
8. Kaufmann HJ, Taubin HL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*, 1987, Vol. 107, pp. 513-516.
9. G, Macdonald TT, Monteleone. Immunity, inflammation and allergy in the gut. *Science*, 2005, Vol. 307, pp. 1920-1925.
10. Strober W, Fuss IJ, Blumberg RS. The immunology of mucosal models of inflammation. *Ann Rev Immunol* 2002, Vol. 20, pp. 495-549.
11. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, et al. Recognition of commensal flora by tolllike receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, 2004, pp. 229-241.
12. Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J. Reduction in diversity of colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*, 2004, Vol. 53, pp. 685-693.

13. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, et al. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* , 1979, p. 77:898.
14. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? .*Clin Gastroenterol Hepatol* , 2006, p. 4:614.
15. Kornbluth A, Sachar DB Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*, 2004, Vol. 99, p. 1371.
16. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*, 1987, p. 1625.
17. MacDermott, RP, Stenson, Surgical management of ulcerative colitis. In: *Inflammatory Bowel Disease*. [book auth.] JM. Becker. Surgical management of ulcerative colitis. In: *Inflammatory Bowel Disease*. s.l. : WF Elsevier, New York, 1992, p. 599.
18. SH., Danovitch. Fulminant colitis and toxic megacolon, *Gastroenterol Clin North Am*, 1989, Vol. 18, pp. 73-79.
19. Consens J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and Natural History of inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 2011, Vol. 140, pp. 1785-94.
20. Lissner D, Siegmund B et al. Ulcerative colitis: current and future treatment strategies. *Digestive Disease Clinical Reviews*, 2013; Vol 31(1), pp. 91-94.
21. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P, The metabolically-obese normal-weight individual. *Am J Clin Nutr* 1981; 34 (8): 1617-21.
22. Kwadzo S, Apekey TA, Steur M. Vitamina D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol* 2013 28:205-221.
23. Lang PO, Samaras N, Samaras D, Aspinall R. How important is vitamin D in preventing infections. *Osteopors Int* 2013; 24: 1537-1553.
24. Carter GD, et al. How accurate are assays for 25-hydroxvitamina D?. Data from the international vitamin D external quality assessment scheme. *Clin Chem* 2004; 50(11): 2195-2197.
25. Holick M. Vitamin D Deficiency. *N Eng J Med* 2007; 357. 266-81.
26. Thacher TD. Vitamina D Insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011; 86 (1): 50-60.

27. Sambrook PN, Cameron JS, Chen RG, Cumming S, et al. Does increased sunlight exposure work as a strategy to improve vitamin D status in the elderly: a cluster randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2012; 23: 615-624.
28. Pilz S, Kienreich K, Rutters F, et al. Role of Vitamin D in the development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 261-270.
29. Arson Y, Itzhaky D, Mosseru M, et al. Vitamin D Inflammatory Cytokines and Coronary Events: A Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2013.
30. Sutton AL, MacDonald PN. Vitamin D: More than a "bone-a-fide" hormone. *Mol Endocrinol*. 2003;17:777-791.
- 31 Kuhn R, Rajewsky K, Muller W. Generation and analysis of interleukin- 4 deficient mice. *Science*. 1991;254:707-710.
- 32 Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med*, 2004;229:1136-1142
- 33 Veldman, C.M., Cantorna, M.T. and DeLuca, H.F. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000; 374: 334-38.
34. Sigmundsdottir, H., Pan, J., Debes, G.F., Alt, C., Habtezion, A., Soler, D. et al. (2007) DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol* 2007;18: 285-293.
- 35 Kong, J., Zhang, Z., Musch, M.W., Ning, G., Sun, J., Hart, J. et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G208-G216.
- 36 Wang, T.T., Dabbas, B., Laperriere, D., Bitton, A.J., Soualhine, H., Tavera-Mendoza, L.E. et al. Direct and indirect induction by 1,25 dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defnsin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem* 2010; 285: 2227-2231.
- 37 Loftus Jr, E.V. and Sandborn, W.J. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 31: 1-20.
- 38 Moum, B., Aadland, E., Ekbom, A. and Vatn, M.H. Seasonal variations in the onset of ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 376-378.
- 39 Zeng, L. and Anderson, F.H. Seasonal change in the exacerbations of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1996;31: 79-82.

- 40 Joseph, A.J., George, B., Pulimood, A.B., Seshadri, M.S. and Chacko, A. 25(OH) Vitamin D level in Crohn's disease association with sun exposure and disease activity. *Indian J Med Res* 2009;130: 133-137.
- 41 Holick, M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357: 266-281.
- 42 Liu, P.T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B.H., Krutzik, S.R. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2000; 311: 1770-1773.
- 43 Vieth, R. (2006) Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: Critical need for revision upwards. *J Nutr* 2006;136: 1117-1122.
- 44 Bosques-Padilla FJ, Sandoval-García ER, Martínez-Vázquez MA, Garza-González E, Maldonado-Garza MJ. Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Rev Gastroenterología Mex* 2011; 76:34-8 Vol 76 Num 01
- 45 Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1988; 43:199–201
- 46 Flores M., Sanchez LM., Macias N., Lozada A., et al. Concentraciones Séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos: Resultados de la ENSANUT 2006. Nov. 2011.