



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**



“DETERMINACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D, ÍNDICES DE ACTIVIDAD, REACTANTES DE INFLAMACIÓN Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL”

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

PRESENTA

ME Jaquelina Cisneros Gallardo

DIRECTOR DE TESIS

MC Yolanda Alicia Castillo de León

ASESOR METODOLÓGICO

MC Sergio Pacheco Sotelo

INVESTIGADOR ASOCIADO

ME Felipe de Jesús Álvarez Chávez

Guadalajara, Jalisco. Enero 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

ALUMNA

ME. Jaquelina Cisneros Gallardo
Residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matricula: 98296534
Teléfono: (33) 36170060, ext. 31727 y 31728
Correo electrónico: jaqueeliinaa@gmail.com

DIRECTOR DE TESIS

MC Yolanda Castillo de León
MNF Gastroenteróloga Pediatra
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matricula: 11634758
Teléfono: (33) 36170060, ext. 31727 y 31728
Correo: yolicastdeleon@hotmail.com

CO-DIRECTOR DE TESIS

MC Sergio Pacheco Sotelo
MNF Gastroenterólogo Pediatra
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matricula: 991412290
Teléfono: (33) 36170060, ext. 31727 y 31728
Correo: sergio.pachecos@imss.gob.mx

INVESTIGADOR ASOCIADO

ME Felipe Álvarez Chávez
MNF Gastroenterólogo Pediatra
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matricula: 991431729
Teléfono: (33) 36170060, ext. 31727 y 31728
Correo: felipe_alvarez09@hotmail.com

ÍNDICE	
I.RESUMEN.....	7
II.MARCO TEÓRICO.....	14
III. ANTECEDENTES	54
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	55
V. JUSTIFICACIÓN.....	56
VI. OBJETIVOS	57
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	58
Universo de estudio:	58
Temporalidad:.....	58
Criterios de selección de pacientes con EII.....	58
Criterios de selección de pacientes sin EII.....	59
Operacionalización de variables:.....	60
Cuadro de Operacionalización de Variables.....	60
Desarrollo del estudio y procedimientos	64
VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	66
IX. ASPECTOS ÉTICOS	66
X. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	68
XI. RESULTADOS	69
XII. DISCUSIÓN	75
XIII. CONCLUSIONES	78
XIV. IMPLICACIONES	79
XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
XVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	86
XVII. ANEXOS	87
Anexo 1. Hoja de recolección de datos.....	87
Anexo 2. Cuestionario de consumo de vitamina D en los alimentos.....	88
Anexo 3. Consentimiento informado.....	89
Anexo 4. Consentimiento informado de grupo comparativo.....	93
Anexo 5. Carta de confidencialidad.....	96

ABREVIATURAS

5-ASA:	Ácido 5-aminosalicilatos
7-DHC:	7-dehidrocolesterol
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
ARN:	Ácido ribonucleico
Ca:	Calcio
CMNO:	Centro Médico Nacional de Occidente
CU:	Colitis Ulcerativa
DBP:	Proteína de unión a la vitamina D
DDR:	Dosis diaria recomendada
DE:	Desviación estándar
DI:	Decilitro
DMO:	Densidad mineral ósea
DXA:	Densitometría dual con fuente de rayos X
EC:	Enfermedad de Crohn
ECCO:	Organización Europea de Crohn y Colitis
EII:	Enfermedad inflamatoria intestinal
ENSANUT:	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ESPGHAN:	Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
EUA:	Estados Unidos de América
G:	Gramos
GC:	Glucocorticoides
GS:	Geboes
H:	Hora
HLA:	Antígeno leucocitario humano
IA:	Íngesta adecuada
IL-1:	Interleucina 1
IL-2:	Interleucina 2
IL-6:	Interleucina 6

IL-8:	Interleucina 8
IL-10:	Interleucina 10
IL-12:	Interleucina 12
IL-17:	Interleucina 17
IL-21:	Interleucina 21
IMC:	Índice de masa corporal
Kg:	Kilo
L:	Litro
LMP:	Límite máximo permitido
M:	Metro
Mg:	Miligramo
mL:	Mililitro
mm:	Milimetro
Ng:	Nanogramo
Nmol:	Nanomoles
NOD2:	Dominio de oligomerización de unión a nucleótidos 2
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	Odds Ratio
P:	Fósforo
PCDAI:	Índice de actividad de enfermedad de Crohn pediátrica
PCR:	Proteína C reactiva
Pg:	Picogramos
PTH:	Paratohormona
PUCAI:	Índice de actividad de colitis ulcerativa pediátrica
RANKL:	Receptor del ligando del factor nuclear
RMN:	Resonancia magnética
RR:	Riesgo relativo
SIDC:	Sociedad Internacional de Densitometría Clínica
SR-BI:	Receptor de barrido clase B tipo 1
TCC:	Tomografía computarizada cuantitativa
TCP:	Tomografía computarizada periférica

TGF- β	Factor de crecimiento transformante beta
TNF- α :	Interferón alfa
UI:	Unidades internacionales
UMAE:	Unidad Médica de Alta Especialidad
UV:	Ultravioleta
UVB:	Ultravioleta B
VDR:	Receptor nuclear de vitamina D
VSG:	Velocidad de sedimentación globular
μ g:	Microgramos

I.RESUMEN

Antecedentes

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un grupo de entidades clínico-patológicas, que presentan como característica principal la inflamación crónica en diferentes localizaciones del tubo digestivo. Su etiología es multifactorial, donde están involucrados factores genéticos y ambientales que ocasionan manifestaciones sistémicas. Se considera una enfermedad crónica cuyo curso clínico alterna periodos de remisión con periodos de actividad clínica.

La ESPGHAN estandarizó la diferenciación de la EII pediátrica en 5 categorías: colitis ulcerativa (CU) típica, CU atípica, EII sin clasificar, colitis de Crohn y enfermedad de Crohn, cada una con características clínicas, endoscópicas e histológicas específicas.

La prevalencia de niveles bajos de vitamina D en pacientes pediátricos con EII es superior al 60%. Las principales causas son la inflamación intestinal, malabsorción de nutrientes, uso prolongado de esteroides, exposición inadecuada a la luz solar, ya sea relacionada con el estilo de vida o síntomas persistentes de enfermedad activa que restringen la actividad física.

Se ha comprobado que la vitamina D tiene un papel importante en la patogenia de la EII. Dentro de sus funciones se encuentran la mediación de la inmunidad innata y adaptativa, integridad de la barrera intestinal, regulación de la microbiota, entre otras. Así mismo, la deficiencia de esta vitamina contribuye a la presencia de osteopenia la cual se reporta entre el 22-77% y osteoporosis entre el 18-42% lo que puede llegar a ocasionar fracturas patológicas. Se encuentra normado en la literatura médica la realización de densitometría de rayos X de energía dual (DXA) cada 1 a 2 años en niños y adolescentes con EII. Esta conducta ayuda a identificar a pacientes cuya densidad mineral ósea (DMO) se encuentra baja en etapas de rápido crecimiento esquelético y acumulación de masa ósea para establecer las medidas de apoyo a la salud ósea de los sujetos con EII.

Objetivo general

Determinar los niveles séricos de vitamina D, índices de actividad, reactantes de inflamación y densidad mineral ósea en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal

Objetivos específicos

- Determinar el estado clínico, nutricio y sociodemográfico en pacientes pediátricos con EII.
- Medir los niveles séricos de vitamina D en pacientes pediátricos con y sin EII.
- Evaluar los niveles séricos de PCR y VSG en pacientes pediátricos con EII.
- Medir la actividad de la enfermedad mediante índices el índice de actividad colitis ulcerativa pediátrica (PUCAI) e índice de actividad de enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI) en pacientes pediátricos con EII.
- Evaluar la densidad mineral ósea mediante densitometría dual con fuente de rayos X (DXA, niveles séricos de Ca, P, albúmina y fosfatasa) en pacientes pediátricos con EII.
- Comparar la ingesta y niveles de vitamina D en pacientes con EII y en niños sin EII.
- Realizar la correlación entre el nivel sérico de vitamina D con índices de actividad, reactantes de inflamación y densidad mineral ósea en pacientes pediátricos con EII.

Material y métodos

Tipo y diseño de estudio: Estudio transversal comparativo

Calculo del tamaño de la muestra: Se incluyeron a todos los pacientes con EII y 11 pacientes sin EII.

Universo de estudio: El universo de estudio fueron todos los pacientes con diagnóstico de EII (11 pacientes) atendidos en el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO, que aceptaron

participar mediante firma de consentimiento y asentimiento. El grupo comparativo estuvo conformado por 11 pacientes sin EII.

La muestra del grupo comparativo fue 1:1, incluyéndose 11 pacientes sin EII, sin ninguna patología conocida o postquirúrgicos de apendicitis e hipospadias.

Criterios de selección de pacientes con EII

- Criterios de inclusión:
 - ✓ Pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal que acudieron al Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
 - ✓ Ambos géneros
 - ✓ Menores de 16 años
- Criterios de no inclusión:
 - ✓ Pacientes con EII cuyos padres no otorgaron su autorización o que los niños no brindaron su asentimiento.
 - ✓ Pacientes con diagnóstico o sospecha de COVID-19
- Criterios de eliminación:
 - ✓ Pacientes con datos incompletos en el expediente clínico, que no se presentaron a la toma de muestras de laboratorio, densitometría ósea o a la encuesta de recordatorio de alimentos de 24 horas.

Criterios de selección de pacientes sin EII

- Criterios de inclusión:
 - ✓ Pacientes sin EII, sanos o previamente sanos hospitalizados debido a patología quirúrgica no complicada (apendicitis, hipospadias)
 - ✓ Ambos géneros
 - ✓ Menores de 16 años
- Criterios de no inclusión:
 - ✓ Pacientes cuyos padres no dieron su autorización o que los niños no dieron su asentimiento.
 - ✓ Pacientes con patologías que involucraran alteraciones en el metabolismo calcio (hipoparatiroidismo, incapacidad para la deambulacion y/o

postración en cama, osteogénesis imperfecta, síndrome de Fanconi o patología renal).

- ✓ Pacientes con patologías gastrointestinales que ocasionaran síndrome de malabsorción (diarrea persistente, desnutrición grave, enfermedad celiaca o síndrome de intestino corto)
- ✓ Pacientes con diagnóstico o sospecha de COVID-19
- Criterios de eliminación:
 - ✓ Pacientes que no se presentaron a la toma de muestras de laboratorio o a la encuesta de alimentos por recordatorio de 24 horas.

Operacionalización de variables:

- Dependientes: Nivel sérico de vitamina D (ng/dL), nivel sérico de calcio (mg/dl), nivel sérico de fósforo (mg/dl), nivel sérico de fosfatasa alcalina (UI/L), nivel sérico de albumina (g/L), densidad mineral ósea (puntuación z), e ingesta de vitamina D (UI).
- Intervinientes: Edad (meses), género (masculino o femenino), peso (kilogramos), talla (metros), IMC (kg/m²), peso/edad (puntuación z), talla/edad (puntuación z), peso/talla (puntuación z), nivel sérico de VSG (mm/h), nivel sérico de PCR (mg/L), valoración de escala de PUCAI (sin actividad, brote leve, moderado o severo), PCDAI (sin actividad, brote leve, moderado o severo) y tiempo de uso de esteroides (meses)
- Independiente: Enfermedad inflamatoria intestinal.

Desarrollo del estudio:

1. Los pacientes fueron consultados al momento de acudir a su cita de control de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. En dicha cita se les solicitaron a los padres su consentimiento y a los pacientes su asentimiento para participar en el estudio. En caso de aceptar, se les dio la solicitud de laboratorio y se inició el trámite para realización de densitometría ósea, los cuales se realizaron el mismo día.

2. Se solicitó el expediente en el Servicio de Archivo Clínico de los pacientes con EII de nuestro servicio para investigar las características clínicas, sociodemográficas y uso de esteroides.
3. Se evaluó el estado nutricional con medición de peso, talla; estos últimos en una báscula con estadímetro marca seca modelo 769. Con ello se estableció el IMC, índice peso/edad, talla/edad en pacientes con EII.
4. Se valoró la actividad de la enfermedad mediante PUCAI y PCDAI a la par de la toma de las muestras para determinar niveles de vitamina D y reactantes de inflamación.
5. Se interrogó sobre la ingesta de vitamina D por recordatorio de 24 horas y se utilizó el software Nutrimind donde se ingresaron los alimentos consumidos por el paciente y el programa plasmó la cantidad de ingesta de dicha vitamina.
6. Se obtuvieron 2 muestras de sangre periférica por punción venosa de aproximadamente 3 ml cada una para determinar niveles séricos de vitamina D, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, albúmina, VSG y PCR.
7. Se realizó DXA en un equipo General Electric, modelo Discovery Wi (S/N 85310), el cual cuenta con software pediátrico para valorar la densidad mineral ósea. La radiación que emite el equipo es mínima, aproximadamente de 0.5 kilovolts.
8. El grupo comparativo se conformó por pacientes sin EII o patología digestiva que condicione malabsorción o alteraciones en el metabolismo del calcio. Niños sin ninguna patología conocida o pacientes posquirúrgicos de apendicitis o hipospadias. Se invitaron a los padres y al paciente a participar. Los pacientes que aceptaron se les tomó una muestra de sangre de 3 mL. Además se les realizó recordatorio de alimentos de 24 horas para determinar la ingesta de vitamina D. En este grupo de pacientes no se realizó densitometría.
9. Se registró la información en una hoja de recolección de datos.

10. Se capturó la información en la base de datos en Software Office (Excel) y se utilizó el paquete estadístico SPSS 25.0 para su análisis y finalmente se llevó a cabo el análisis de resultados. Los datos obtenidos se encuentran resguardados en una computadora portátil con clave, por un tiempo de 5 años y solo los investigadores del estudio tienen acceso a dicha información.
11. Al concluir el estudio se otorgará y explicará por escrito el resultado al tutor del paciente y en caso de requerirse se realizará suplementación de vitamina D, se dará orientación nutricional y en caso de tener alteraciones óseas severas se enviará al servicio de Reumatología.

Análisis estadístico. Para la estadística descriptiva se utilizó media y desviación estándar para variables cuantitativas; para las variables cualitativas frecuencias y porcentajes. En la estadística inferencial se utilizó *t* de Student así como coeficiente de correlación de Spearman en caso de pruebas no paramétricas.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS 25.0

Recursos e infraestructura: Se requirió una computadora portátil, hojas de recolección de datos, material de papelería que fueron cubiertos por los participantes en el desarrollo del proyecto; además de báscula y estadímetro. Para la realización de DXA se subrogó dicho estudio. Para el análisis de ingesta de vitamina D por recordatorio de 24 horas se utilizó el software Nutrimind.

En la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente se cuenta con los insumos de laboratorio para los estudios, que de forma rutinaria se realizan a este tipo de pacientes. No se requirió financiamiento extra institucional.

Experiencia del grupo: Los participantes del proyecto de investigación cuentan con amplia experiencia en la asesoría de proyectos y publicaciones en revistas científicas. El investigador principal es residente de segundo año de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

Resultados: Se realizó un estudio transversal comparativo donde se incluyeron 11 pacientes con EII, el 100% presentaron CU; adicionalmente, un grupo comparativo de 11 pacientes sin EII. En el grupo de pacientes con EII, 7 estuvieron eutróficos (63.6%), uno con desnutrición moderada (9.1%) y tres con desnutrición severa (27.3%). Mientras que en el grupo comparativo, siete estuvieron eutróficos (63.6%), uno con desnutrición moderada (9.1%), dos con sobrepeso (18.2%) y uno con obesidad (9.1%). Se valoró la actividad clínica de la EII mediante PUCAI, encontrando 9 pacientes (81.8%) con remisión y 2 (18.2%) con actividad leve. El nivel sérico de vitamina D en los pacientes con EII tuvo una mediana de 23.5 ng/mL, y en el grupo comparativo la mediana fue mayor, 28.7 ng/ml. Respecto a la ingesta de vitamina D, en el grupo de EII tres pacientes (27.2%) tuvieron ingesta insuficiente; en el grupo comparativo solo 1 paciente (9.1%) tuvo ingesta insuficiente, el resto cubrió con los requerimientos nutricionales diarios. Al comparar la ingesta de vitamina D en ambos grupos no se encontró diferencia estadística significativa ($p = 0.08$). Se realizó densitometría ósea de columna lumbar a los pacientes con EII, encontrando a 4 (36.4%) con osteopenia y 2 (18.2%) con osteoporosis. No se encontró ninguna correlación con significancia estadística entre los niveles séricos de vitamina D con ingesta de dicha vitamina, grado de actividad, reactantes de inflamación o densidad mineral ósea en pacientes con EII.

Conclusiones: La mediana del nivel sérico de vitamina D fue mayor en el grupo comparativo que en los pacientes con CU, con significancia estadística. Sin embargo la ingesta de dicha vitamina fue suficiente en la mayoría de los sujetos en ambos grupos. Por lo tanto, la deficiencia e insuficiencia de vitamina D no puede ser explicada por una baja ingesta de la misma, situación que puede ser atribuible a otros factores como inflamación intestinal crónica o poca exposición solar, parámetros que no fueron medidos en el presente estudio.

En cuanto a la densidad mineral ósea, >50% de los pacientes con CU presentaron osteopenia u osteoporosis, considerándose factor de riesgo para desarrollar fracturas patológicas.

II. MARCO TEÓRICO

1. Enfermedad Inflamatoria Intestinal

1.1 Definiciones

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un grupo de entidades clínico-patológicas, donde la característica principal es la inflamación crónica en diferentes localizaciones del tubo digestivo. Su etiología es multifactorial donde participan factores genéticos y ambientales que ocasionan manifestaciones inflamatorias sistémicas. (1)

Se considera una enfermedad crónica cuyo curso clínico alterna periodos de inactividad o remisión con periodos de actividad clínica denominados brotes o recidivas.

La ESPGHAN estandarizó la diferenciación de la EII pediátrica en 5 categorías: colitis ulcerativa (CU) típica, CU atípica, EII sin clasificar, colitis de Crohn y enfermedad de Crohn (EC). (2)

Colitis ulcerativa

La colitis ulcerativa (CU) es una afección inflamatoria crónica recurrente del colon, que se extiende de manera ascendente continua desde el recto en un grado variable. (1)

Los niños con CU presentan una variedad de síntomas dependiendo de la gravedad y extensión de la enfermedad. La localización de la CU en niños es diferente a la del adulto con claro predominio de pancolitis (80-90%) sobre la colitis izquierda y la proctitis. La mayor parte de los niños con CU presentan un comienzo insidioso de los síntomas con aumento progresivo de la diarrea. El síntoma más frecuente es la diarrea con sangre, seguido del dolor abdominal de tipo cólico, pérdida de peso y fiebre. Los niños con proctitis pueden presentar estreñimiento(1)

Colitis ulcerativa atípica

La CU atípica se refiere a cuando hay datos no característicos de la CU clásica, pero lo suficientemente comunes en la CU como para impedir el diagnóstico de

EC (por ejemplo, parches relativos y preservación rectal histológica). (3)

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn suele afectar el segmento distal del íleon y el colon, pero puede localizarse en cualquier parte del tubo digestivo. (3)

La clínica depende, en cierta medida, de la localización de la enfermedad. El síntoma cardinal es el dolor abdominal seguido de la fiebre y la diarrea. El incremento de peso y talla se ve más afectado en la EC respecto a CU. La EC puede presentarse con manifestaciones extraintestinales inicialmente; en este escenario, el diagnóstico definitivo requiere evidencia de enfermedad gastrointestinal. (3)

Colitis de Crohn

Afectación asilada del colon, con características histológicas y endoscópicas de EC. Suele asociarse más a menudo a manifestaciones extraintestinales. (5)

EII indeterminada

La EII indeterminada es un término que se refiere a pacientes con EII definida, en el que la inflamación se limita al colon con características que hacen que la diferenciación entre CU y EC sea incierta incluso después de un estudio completo. Algunos hallazgos fenotípicos pueden describirse con EC o CU, pero debido a que el período de seguimiento es limitado, puede existir un sesgo de clasificación errónea. (4)

1.2 Epidemiología

La EII se presenta a cualquier edad, con un pico que oscila entre la segunda y tercera década de la vida. Se han reportado casos en menores de 6 años e incluso en menores de 1 año.

El 25% de los diagnósticos se realiza durante la infancia y la adolescencia, siendo la CU más común que EC en preescolares y la EC más frecuente en niños

mayores. Existe una ligera predominancia masculina, a la inversa de lo que ocurre en adultos. (6)

La incidencia de CU de inicio pediátrico, constituye aproximadamente 15% al 20% de todas las CU, oscila entre 1 y 4 / 100,000 / año en la mayoría de las regiones de América del Norte y Europa. (2)

La incidencia de la EC en los niños está aumentando en todo el mundo, con un rango de 2.5 a 11.4 por 100,000, con una prevalencia estimada de 58 / 100,000. (2)

En América Latina, la incidencia de EII es mucho menor con reportes de 0.4/100,000 en <18 años. (7)

En México, las estadísticas más recientes se reportan en un estudio realizado en población adulta por Yamamoto, *et. al* durante los años 2000-2017, donde se confirma que existe incremento en la prevalencia de EII en México en los últimos años, con respecto a 0.30 casos por 100,000 personas-año en 2000 a 1.83 casos por 100,000 personas-año en 2015. La incidencia media de EII ha aumentado de manera constante de 0.05 a 0.21 por 100,000 personas-año en los últimos 15 años Este aumento en la incidencia y prevalencia de la EII en México podría explicarse por los cambios en el estilo de vida, la dieta occidental y la mezcla con la población caucásica. Los hallazgos de este estudio revelaron que la CU es 4 veces más frecuente que la EC en la población mexicana, sin embargo parece que la incidencia de CU se estabiliza mientras que la incidencia de EC aumenta a un ritmo mayor. El autor concluye un aumento significativo de 5.9 veces para la EII, específicamente 5.3 veces para la CU y 9.5 veces para EC. (8)

1.3 Fisiopatología

Mutaciones genéticas

La causa exacta de la enfermedad intestinal inflamatoria pediátrica no está clara. Hay un gran componente genético, donde se han visto implicados más de 200 genes. Los genes están relacionados en general con: inmunidad innata o

adaptativa, reconocimiento y respuesta bacteriana; función de barrera epitelial; señalización intracelular (NFκB y JAK-STAT); muerte celular (es decir, apoptosis, autofagia y producción de especies reactivas de oxígeno) y presentación de antígenos.

Las mutaciones en los genes NOD2 e IL10 son las variantes de riesgo mejor establecidas para la enfermedad intestinal inflamatoria. NOD2 está estrechamente asociado con el reconocimiento bacteriano y la estimulación inmune. La vía de IL10 está involucrada en la regulación de la respuesta inmune y en la amputación. El ADN no codificante y las modificaciones epigenéticas (incluida la metilación, la modificación de histonas y la interferencia de ARN) también pueden estar asociadas con el inicio temprano de la enfermedad inflamatoria intestinal, porque las regiones reguladoras no codificantes de genes de riesgo conocidos pueden albergar variaciones importantes que aún no se han identificado; la epigenética proporciona un mecanismo por el cual el medio ambiente puede afectar la expresión génica y la función celular a largo plazo. (9)

Sistema inmune

Una activación inmune no controlada se desencadena por la interacción de un agente ambiental desconocido con los autoantígenos que se cree que residen en bacterias comensales no patógenas de la microbiota intestinal. Las células epiteliales intestinales en la EII activa expresan moléculas de HLA de clase II que activan a los macrófagos para secretar citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF-α) y suprimen las citocinas reguladoras negativas (IL-2, IL -10, y TGF-β) en la lámina propia, fomentando así la inflamación crónica. (10)

Microbiota intestinal

En pacientes sin tratamiento previo con EII, la microbiota intestinal está alterada, pero no está claro si esto causa inflamación intestinal o crónica. Los estudios en los que se asocian géneros bacterianos únicos no han demostrado evidencia justificada de causalidad, aunque el potencial funcional de comunidades

bacterianas enteras parece ser importante en el desarrollo de la enfermedad y, posteriormente, en la remisión. (10).

Características raciales y étnicas

La variación en la gravedad de la EII se extrapola de las desigualdades socioeconómicas, como la asistencia y la accesibilidad a servicios de salud, en lugar de las diferencias biológicas o genéticas inherentes. Étnicamente, los judíos en particular son vulnerables a desarrollar EII, con tasas de incidencia que son varias veces más altas que en la población general en todo el mundo. Además, la EII es más común entre los judíos asquenazíes que los judíos sefardíes en el Medio Oriente, pero esta tendencia se invierte en los Estados Unidos y el norte de Europa, lo que indica la influencia de factores ambientales (10)

1.4 Índices de actividad

Ningún parámetro clínico o bioquímico refleja la actividad de la inflamación intestinal y, por lo tanto, se han desarrollado múltiples escalas para medir la actividad de la enfermedad.(11) Estos índices de actividad tiene una aplicación clínica bien definida: determinar la gravedad de los brotes, establecer el pronóstico y evaluar el efecto de los distintos métodos terapéuticos empleados. (11)

En 2007, se elaboró y validó el índice de actividad para colitis ulcerativa pediátrico (PUCAI por sus siglas en inglés) (11). Éste índice se basa únicamente en parámetros clínicos tales como: número de deposiciones al día, consistencia de ellas, presencia de sangre, presencia de deposiciones nocturnas, dolor abdominal y nivel de actividad diaria. Clasifica la enfermedad en leve, moderada y severa. (4)

El PCDAI es el índice de actividad pediátrico para enfermedad de Crohn (PCDAI, por sus siglas en inglés). Fue desarrollado y validado en 1991, habiéndose demostrado como una herramienta útil para estudios multicéntricos en niños y adolescentes con EC. El PCDAI analiza 11 variables: 3 variables están basadas en datos de la historia clínica (dolor abdominal, número y aspecto de las deposiciones, y estado general/capacidad funcional); otras 3 se refieren a datos de

laboratorio (VSG, albúmina y hematocrito) y las 5 restantes valoran la exploración física (peso, examen del abdomen, talla, enfermedad perianal y manifestaciones extradigestivas). Cada variable del PCDAI se valora en una escala de tres puntos (cero, 5 o 10), excepto para la VSG y el hematocrito que se puntúan en 0, 2.5 y 5. La puntuación total del PCDAI puede oscilar desde 0 a 100, indicando las puntuaciones más altas un mayor índice de actividad inflamatoria de la enfermedad. (12) Sin embargo, tiene limitaciones debido a incorporación de datos de laboratorio, velocidad de crecimiento (no siempre disponible) y examen perianal. Se han realizado esfuerzos en acortar o simplificar este índice, pero aun no existe una versión abreviada óptima que reemplace el índice original. (13)

PCDAI está relacionado con el curso de la enfermedad porque incluye parámetros que cambian lentamente. Por el contrario, PUCAI no está relacionado con el curso de la enfermedad, ya que consiste en signos clínicos puramente y no contiene pruebas de laboratorio. (15)

Las escalas de PUCAI y PCDAI se muestran en la **Tabla 1** y **Tabla 2**, respectivamente.

1. Dolor abdominal	
Sin dolor	0
Puede ser ignorado	5
No puede ser ignorado	10
2. Rectorragia	
Ausente	0
Pequeño sangrado (<50% deposición)	10
Pequeño sangrado en la mayoría de las deposiciones	20
Sangrado abundante (>50% deposición)	30
3. Consistencia	
Formes	0
Parcialmente formes	5
Completamente desechas	10
4. Número de deposiciones al día	
0-2	0
3-5	5
6-9	10
>8	15

5. Deposiciones nocturnas	
Ausentes	0
Presentes	10
6. Grado de actividad	
Sin limitación	0
Restricción ocasional	5
Restricción importante	10

<10: remisión, 10-34: brote leve, 35-64: brote moderado, >65: brote grave

Tabla 1. Escala de PUCAI

Sin dolor	0
Leve (episodios breves, que no interfieren con las actividades)	5
Moderado/severo (frecuente o persistente, que afecta a las actividades)	10
Heces	
0-1 Heces líquidas, sin sangre	0
2-5 líquidas o más de 2 semi-formadas con poca sangre	5
Sangrado abundante, >6 heces líquidas o diarrea nocturna	10
Funcionalidad del paciente, bienestar general (en la última semana)	
Sin limitación de actividades, bien	0
Dificultad ocasional en mantener actividades apropiadas para la edad	5
Limitación frecuente de actividades	10
Exploración	
Peso	
Aumento de peso o pérdida voluntaria de peso	0
Pérdida de peso involuntaria 1-9%	5
Pérdida de peso >10%	10
Talla	
Velocidad crecimiento >1DE, decremento <1 canal	0
Velocidad de crecimiento < 1 de, > 2DE, decremento >1, <2 canales	5
Velocidad de crecimiento < 2DE, decremento >2 canales	10
Abdomen	
No sensibilidad, no masas	0
Sensibilidad, o masas con sensibilidad	5
Sensibilidad, resistencia voluntaria, masa definida	10
Enfermedad peri-rectal	
Ninguna, asintomático	0
1-2 fístulas indoloras, drenaje escaso, sensibilidad del absceso	5
Fistula activa, drenaje, sensibilidad o abscesos	10
Manifestaciones extraintestinales	
Fiebre >38.5 x 3 días a la semana, artritis, uveítis, eritema nodoso o pioderma gangrenoso	0
Ninguno	5
Uno	10
Dos	

Laboratorio	
Hematocrito (%)	
<u>< 10 años</u>	
> 33	0
28-33	2.5
< 28	5
<u>11-14 años (masculino)</u>	
>35	0
30-34	2.5
<30	5
<u>11-19 años (femenino)</u>	
>34	0
29-33	2.5
<29	5
<u>15-19 años (masculino)</u>	
>37	0
32-36	2.5
<32	5
VSG (mm/hra)	
<20	0
20-50	2.5
>50	5
Albúmina g/L	
>35	0
31-34	5
<30	10

Sin actividad: <10 puntos, brote leve: 11 a 29 puntos, brote moderado o severo: ≥ 30 puntos.

Tabla 2. Escala PCDAI

Aunque el PUCAI evalúa la actividad clínica de la enfermedad, el examen directo de la mucosa del colon se ha convertido en el método preferido para medir la actividad, por lo que es importante conocer la correlación que existe entre la clínica y los hallazgos endoscópicos.

En un estudio realizado por Kerur et al identificaron a 99 pacientes pediátricos con CU e investigaron la relación entre PUCAI y la inflamación de la mucosa mediante la puntuación endoscópica de Mayo. Encontraron que la enfermedad clínica grave

se correlacionó bien tanto clínica como endoscópicamente. Sin embargo, el 20% de los pacientes con puntajes rectales de Mayo de 1 o 2 tenían PUCAI <10 (remisión clínica), lo que sugiere que un subconjunto de pacientes con enfermedad endoscópica leve a moderada tienen síntomas mínimos. (16)

Si bien los seis subcomponentes de PUCAI demostraron una correlación estadísticamente significativa con las puntuaciones rectales de Mayo, las correlaciones más fuertes se observaron con el sangrado rectal (r de Pearson = 0.59), la consistencia de las heces ($r = 0.50$) y el número de heces ($r = 0.49$). La correlación más débil fue con dolor abdominal ($r = 0,33$). (16)

En cuanto a la relación de PUCAI con hallazgos histológicos en CU, Lobaton et al reclutaron a 96 pacientes adultos con remisión clínica y endoscópica y se comparó con la actividad histológica mediante la puntuación de Geboes (GS) y plasmocitosis basal (PB). La actividad histológica estuvo presente en el 61%. Además dentro de los 12 meses posteriores a la endoscopia, el 23% de los pacientes presentaron recaída. Por lo tanto se concluye que en los pacientes con CU en remisión clínica y endoscópica, la actividad histológica es un factor de riesgo independiente para recaída clínica. (17)

Respecto al PCDAI que valora la actividad clínica de la EC, también se ha estudiado si tiene correlación con los hallazgos endoscópicos e histológicos. Fabian y cols realizaron un estudio retrospectivo en 63 pacientes pediátricos con EC e investigaron si el sistema de puntuación histológico predice complicaciones en la EC y si se correlaciona con puntuaciones endoscópicas y clínicas. Demostraron solo una correlación débil entre los sistemas de puntaje histológico y endoscópico ($r = 0.48$, $p = 0.0001$) y ninguna correlación entre los sistemas de puntaje histopatológico y PCDAI ($r = 0.15$, $p = 0.24$). Por lo tanto, el PCDAI no se debe tomar como un parámetro aislado para predecir complicaciones de ésta patología. (18)

1.6 Utilidad de marcadores de inflamación

La estimulación del sistema inmune en la lámina propia de la mucosa intestinal activa el componente celular de la misma (leucocitos, monocitos, macrófagos y células endoteliales), con la consiguiente producción de mediadores de la inflamación, fundamentalmente citocinas. Éstas inducen la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado, por lo que, la determinación de estos marcadores refleja indirectamente el grado de inflamación. (19)

En la EII se han descrito parámetros esenciales de laboratorio: proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), recuento de plaquetas y albúmina que se correlacionan con la actividad de la enfermedad tanto en la CU como en la EC. También se ha visto que la EC está fuertemente asociada con alteraciones de laboratorio; en la CU solo se presentan estas alteraciones con un brote severo. (15)

Proteína C reactiva (PCR)

En circunstancias normales, esta proteína se sintetiza en el hígado en pequeñas cantidades (< 1 mg/l). Sin embargo, como consecuencia de un estímulo “de fase aguda”, normalmente inflamación, los hepatocitos incrementan rápidamente la síntesis de PCR, proceso que está mediado por la formación de IL-6, TNF- α e IL-1. La PCR tiene una vida media corta (en comparación con otros reactantes de fase aguda), de tan sólo 19 horas, por lo que se eleva precozmente tras el comienzo del proceso inflamatorio y también disminuye aceleradamente tras su resolución.

Dentro de la EII, el comportamiento de la PCR difiere considerablemente entre la EC y la CU. Mientras que en la EC se asocia con una notable síntesis de esta proteína, en la CU se presenta sólo una elevación menor (o inexistente). La explicación para esta discordancia se basa en el hecho de que la inflamación en el caso de la CU se encuentra limitada a la mucosa colónica, mientras en la EC es transmural y, por tanto, genera una mayor repercusión sistémica. (19)

Se ha demostrado que la PCR es el mejor, si no el único, biomarcador que se

correlaciona significativamente con el grado de actividad clínica de la EII. El principal problema es el amplio rango de valores de PCR y la diferenciación entre enfermedad leve y moderada (10-50 mg/l), moderada y grave (50-80 mg/l) y grave (> 80 mg/l); existe una “sobreposición” de los valores en diferentes estudios clínicos. La comparación con los valores basales previamente detectados en cada paciente parece ser más importante que definir un valor de corte exacto para la PCR. Además de la correlación con la actividad clínica, la PCR también ha demostrado correlacionarse bien con la actividad endoscópica e histológica en la EC. En el caso de la CU, esta asociación con la colonoscopia es mucho menor, y no se ha observado ninguna relación de la PCR con la histología. (20)

Velocidad de sedimentación globular (VSG)

La VSG cuantifica la velocidad con la que los hematíes se sedimentan en un tubo capilar, aunque depende también de otros factores, como el número y el tamaño de los hematíes. Por tanto, la presencia concomitante de anemia afectará a sus valores, lo que supone una limitación importante para la interpretación de este parámetro en la práctica clínica. Comparada con la PCR, presenta una mayor latencia desde que se produce el evento inflamatorio hasta que se eleva la VSG, consecuencia de su prolongada vida media. De igual modo, el descenso de la VSG también requiere un período relativamente prolongado, de varios días, para recuperar la normalidad tras la resolución del proceso inflamatorio. Se eleva 48 horas luego de iniciarse el proceso inflamatorio y se normaliza 10 días después de haberse terminado. A diferencia de lo que ocurre con la PCR, los valores de VSG son bastante parecidos en los pacientes con EC y CU. (19)

1.7 Tratamiento

El tratamiento comprende dos fases: inducción a la remisión y mantenimiento. Hasta hace poco, se consideraban objetivos clínicos y de laboratorio; sin embargo, actualmente, se debe alcanzar también mejoría histológica o curación

de la mucosa y de esta manera evitar complicaciones. Además se debe asegurar un adecuado estado nutricional, optimizar el crecimiento y minimizar los efectos colaterales de los medicamentos utilizados. (4)

Los corticoides (prednisona/metilprednisolona) son efectivos en inducir la remisión tanto en EC como en CU; debido a los efectos colaterales solo se deben usar con ese fin. No se deben usar en el mantenimiento ni en la corticodependencia.(3)

La nutrición enteral exclusiva es otra alternativa de primera elección en el tratamiento de la remisión, principalmente en la EC. (4)

Los aminosalicilatos (5-ASA) ejercen un efecto antiinflamatorio en la mucosa colónica. Están indicados en la remisión y mantenimiento de la CU leve a moderada. (4)

Los antibióticos en la EC tienen su indicación frente a la enfermedad fistulizante severa (metronidazol + ciprofloxacino) generalmente como puente al uso de biológicos. El uso de azitromicina y rifaximina se puede considerar para la inducción de la remisión en la EC luminal de actividad leve a moderada. En la CU los antibióticos no están indicados de rutina, con excepción de su uso en pouchitis. (4)

La azatioprina y su metabolito activo 6-mercaptopurina son inmunomoduladores y actúan como inhibidores de las purinas. La azatioprina demora de 8 a 12 semanas en ejercer su efecto y puede presentar efectos adversos como: mielosupresión, alteración de enzimas hepáticas y pancreatitis, por lo que su monitorización es necesaria. Tanto en la EC como en la CU este medicamento se usa para la etapa de mantenimiento libre de esteroides.(4)

El metotrexate es otro inmunomodulador que actúa como inhibidor de las purinas y ha demostrado eficacia en el tratamiento para la remisión de la EC; también puede ser usado en el mantenimiento en casos de la intolerancia a las tiopurinas. El metotrexate puede producir náuseas, mielosupresión y elevación de enzimas hepáticas por lo que es importante la monitorización de estos parámetros. (4)

Los agentes biológicos infliximab y adalimumab son medicamentos anti-TNF, y actúan bloqueando la acción de esta citocina proinflamatoria. Su uso está indicado para la inducción de remisión en niños con EII refractaria al uso de esteroides. También se debe considerar su uso precoz en pacientes con manifestaciones extraintestinales. (4)

1.8 Manifestaciones extraintestinales de EII

Las manifestaciones extraintestinales son múltiples y pueden preceder o coincidir en el tiempo con el debut de la enfermedad. Pueden aparecer en al menos 30% de los casos. Las más frecuentes son las osteoarticulares, seguidas de las cutáneas, orales y oculares. En general, la actividad sigue el mismo curso que la inflamación intestinal, pero algunas como la colangitis esclerosante, pueden seguir un curso independiente de la misma. (13)

Dentro de las manifestaciones osteoarticulares se ha visto la presencia de osteoporosis u osteopenia debido a diversos factores, entre ellos, el estado inflamatorio que ocasiona la EII, que a su vez produce malabsorción de micronutrientes, así como uso prolongado de esteroides. La vitamina D es uno de los principales micronutrientes involucrados en el metabolismo óseo. Es por eso que a continuación se tratará la importancia de ésta vitamina y las posibles alteraciones óseas que se pueden presentar en los pacientes con EII.

2. Vitamina D

La vitamina D es una prohormona esteroidea liposoluble que participa en gran cantidad de procesos metabólicos. (21)

Es conocida por su función en la homeostasis del calcio y es esencial para la salud ósea; también tiene un importante papel en la modulación inmune, la diferenciación celular y la adhesión celular. La deficiencia de vitamina D se asocia con numerosos procesos patológicos, tanto infecciosos como crónico degenerativos, incluyendo las enfermedades inmunomediadas como la EII. (21,22)

Las consecuencias de la deficiencia de vitamina D en el tracto gastrointestinal incluyen, entre otras, disminución del aclaramiento bacteriano del colon, reducción de la expresión de uniones estrechas en el epitelio intestinal y elevación de la inflamación impulsada por Th1 a nivel intestinal. (23)

Se ha informado que hasta 60% de los pacientes con EII tienen niveles bajos de vitamina D, aunque no está claro si es el resultado de la mala absorción debido al daño de la mucosa intestinal, o si es un posible contribuyente al inicio y progresión de la enfermedad. (23)

2.1 Metabolismo de vitamina D

La síntesis de vitamina D endógena comienza en la piel, la cual está determinada por varios factores que incluyen la pigmentación, el ángulo cenital del sol, la mala calidad del aire y el porcentaje del área de superficie de la piel disponible para la exposición. Tanto la epidermis como la dermis contienen 7-dehidrocolesterol (7 DHC). Cuando la radiación UVB (280–315 nm) pasa a través de estas capas de la piel, el 7-dehidrocolesterol absorbe los fotones UVB induciendo su conversión a previtamina D3. A esta fotoisomerización le sigue la isomerización térmica de previtamina D3, que conduce a la formación de la molécula de vitamina D3, también conocida como colecalciferol. Adicionalmente se forman moléculas de lumisterol y taquisterol biológicamente inactivas. Sólo el 10 a 15% del contenido inicial de 7 DHC se convertirá en vitamina D3. Una vez formada, la vitamina D3 se une preferentemente a la proteína de unión a la vitamina D (DBP), lo que permite su translocación a la circulación general. (24)

Además de la síntesis cutánea, la vitamina D se puede obtener de la dieta en forma de vitamina D3 u ocasionalmente como vitamina D2 (ergocalciferol). Mientras que la vitamina D3 se obtiene de fuentes animales, la vitamina D2 está presente en hongos irradiados con UVB. (24)

Antes de ingresar a la circulación, la vitamina D ingerida se absorbe y luego se transporta en quilomicrones. Una vez en la circulación, se une a DBP hasta que se libera en el hígado, donde se somete a hidroxilación de la molécula de carbono en la posición 25 por una de las cuatro enzimas hepáticas del citocromo P-450. Tres

de ellos son formas microsomales, CYP2R1, CYP2J2 y CYP3A4, siendo CYP2R1 la más importante fisiológicamente, ya que esta es la única 25-hidroxilasa que causa el raquitismo cuando no es funcional. La cuarta enzima, CYP27A1, es mitocondrial. Este metabolito, 25 (OH) D (calcidiol), es la principal forma circulante de vitamina D y el último metabolito antes de la conversión a la forma activa. Los niveles séricos de 25 (OH) D reflejan las contribuciones de la dieta y la piel, así como las reservas corporales. La concentración sérica de 25 (OH) D constituye el principal biomarcador validado del estado de la vitamina D. (24)

Para las funciones endocrinas de la vitamina D, el túbulo proximal del riñón es el sitio principal para la actividad de CYP27B1 (1 α -hidroxilasa). Esta enzima es responsable de la conversión de 25 (OH) D en el metabolito activo 1 α , 25 (OH) 2D (calcitriol). Una vez que se produce en el riñón, este metabolito activo ingresa a la circulación general, lo que le permite actuar en órganos y células distantes de manera similar a las hormonas. Las dos funciones principales de la circulación 1 α , 25 (OH) 2D son aumentar la eficiencia de la absorción intestinal de calcio y fósforo e inducir a los preosteoclastos a convertirse en osteoclastos maduros. Otros roles conocidos incluyen la regulación negativa de la producción de renina en el riñón y la estimulación de la secreción de insulina en las células de los islotes beta del páncreas. (24)

La conversión extrarrenal de 25 (OH) D a 1 α , 25 (OH) 2D puede ocurrir en numerosos órganos o tejidos como los músculos, colon, próstata, sistema inmune o páncreas, todos los cuales expresan CYP27B1. Estos sitios "ectópicos" pueden satisfacer las necesidades locales de vitamina D activa de forma paracrina / autocrina. (24)

El mecanismo de absorción de vitamina D no hidroxilada (es decir, vitamina D₂ y vitamina D₃) está mediado por un proceso de difusión pasiva insaturable. Estudios recientes demostraron la intimidad de la absorción intestinal mediante los enterocitos de éstas formas no hidroxiladas. La absorción de colesterol y otros compuestos lipofílicos (tocoferol, carotenoides) se ve facilitada por las proteínas

que SR-BI (receptor de barrido clase B tipo 1), CD 36 (determinante de agrupación 36) y NPC1L1.

Las observaciones hechas a partir de estas proteínas postulan que hay un cambio de modo en la absorción de vitamina D del transporte mediado por proteínas a la difusión pasiva, dependiendo de la concentración de vitamina D: transporte mediado por proteínas a baja concentración (concentración dietética de vitamina D) y difusión pasiva a alta concentración (concentración farmacológica). Además, la diferencia en la absorción de vitamina D entre el yeyuno y el duodeno indica claramente la presencia de otro transportador particularmente expresado en el yeyuno, absorbiéndose mejor las formas hidroxiladas de ésta vitamina. (25)

En general, los lípidos son el medio de suministro de vitamina D más utilizado y se consideran cruciales para los micronutrientes liposolubles. Facilita la absorción de los componentes lipofílicos de los alimentos a través de un proceso de múltiples secuencias. Los primeros lípidos median la difusión de estos componentes alimenticios solubles en grasa desde la matriz alimenticia, ya que se comporta como una fase hidrofóbica dentro de la cual los nutrientes solubles en grasa se solubilizan. Luego, estos lípidos estimulan la secreción de bilis que resulta en la formación de micelas. En el siguiente paso, las enzimas digestivas catalizan los lípidos y liberan ácidos grasos, monoglicéridos y fosfolípidos que nuevamente generan más micelas disponibles para que los nutrientes lipofílicos se solubilicen. Finalmente, estos lípidos median los nutrientes lipofílicos fuera del enterocito evitando la acumulación de vitamina D en los enterocitos, aumentando así la absorción de vitamina D. (25) En la **Figura 1** se resume el metabolismo de la vitamina D.

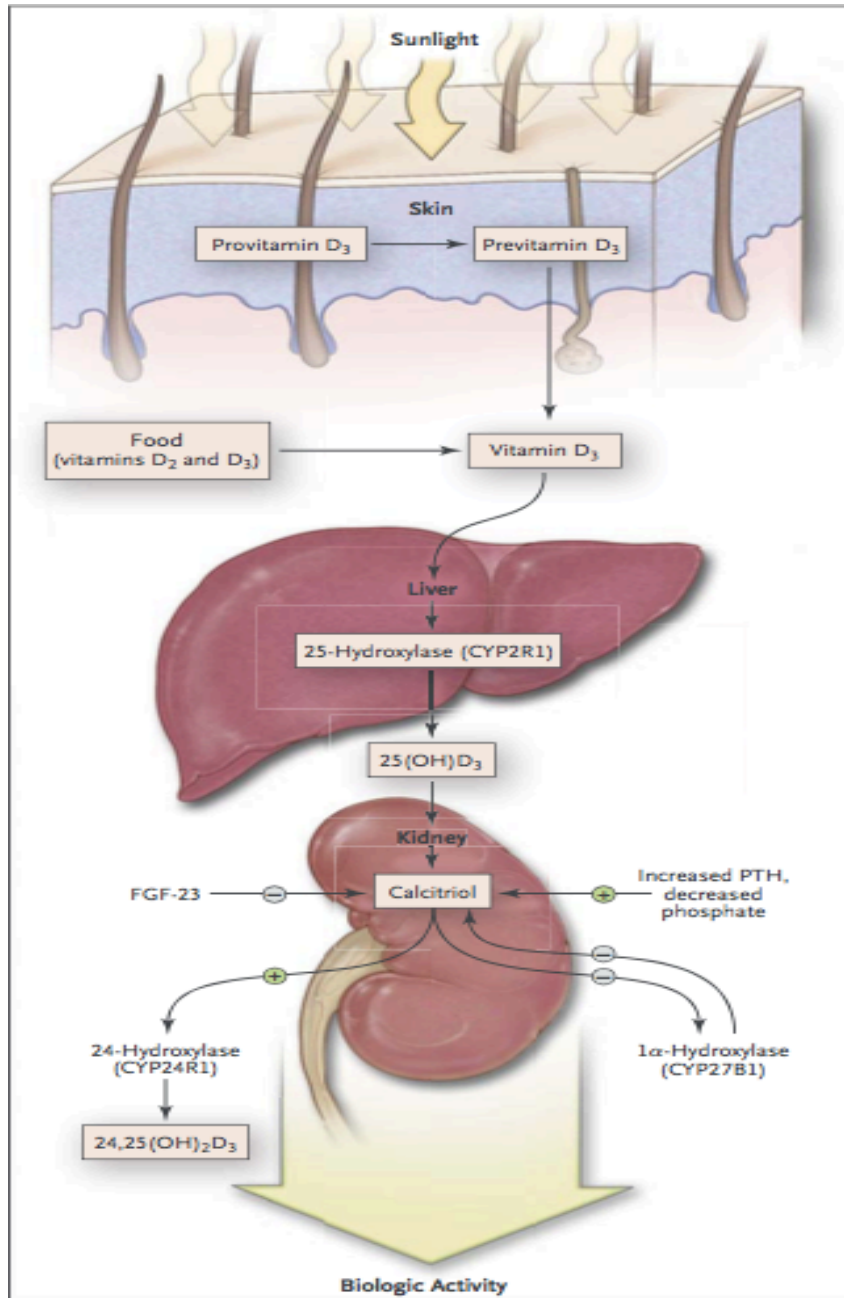


Figura 1. Metabolismo de la vitamina D. (26)

Factores que influyen en la síntesis de vitamina D

Latitud y exposición solar

Es bien sabido que la síntesis de vitamina D depende de la exposición a la luz solar y a la radiación ultravioleta solar, que se ve afectada por la latitud, la estación y la duración de la luz solar diaria. (27)

La exposición al sol es la mejor estrategia para obtener cantidades adecuadas de vitamina endógena que se almacena en el tejido graso y queda como depósito para los momentos donde hay menor exposición solar, como ocurre en el invierno. En cuanto a la duración de la exposición, se plantea que una opción adecuada es exponer brazos y piernas por 5 a 30 minutos (dependiendo del día, estación, latitud y pigmentación de la piel), entre las 10 am y las 3 pm dos veces por semana. Es tan potente la producción endógena de vitamina D₃ con el estímulo de la radiación UV, que la exposición a una dosis que pueda generar un eritema mínimo, es equivalente a ingerir 20,000 UI de vitamina D₂. (28)

Dentro de los factores que afectan negativamente la producción endógena de vitamina D₃, inducida por radiación UV, y que por ende son indicación de aumentar el tiempo de exposición solar, se incluyen piel oscura, mayor ángulo en el cenit de los rayos solares (mayor latitud), mayor capa de ozono, polución, nubosidad, menor altitud, acortamiento de la duración del día solar en invierno, menor superficie de piel expuesta, uso de protectores solares y mayor edad. En el caso de las personas con piel oscura, éstas requieren una exposición 5 a 10 veces más prolongada que aquellas con piel clara, para poder sintetizar las mismas concentraciones de vitamina D₃ endógena. (28)

Una revisión sistemática evaluó los niveles de vitamina D en pacientes sanos y con EII y encontraron que los pacientes con EC y CU fueron 1.95 veces y 2.02 veces, respectivamente, más propensos a presentar deficiencia de vitamina D. (27)

Encontraron una correlación positiva entre los niveles de vitamina D y la latitud, observándose menor deficiencia de vitamina D en las regiones tropicales y mayor deficiencia en las regiones polares. (27)

En cuanto a la variación estacional, Kini *et al.* informaron que los niveles séricos de 25 (OH) D fueron más bajos en invierno que en verano pero no encontraron diferencias significativas en la puntuación media de PCDAI entre las estaciones. Aratari *et al.* señalaron que la aparición de síntomas de EC se produjo con mayor frecuencia durante la primavera y el verano (23). Sin embargo, un estudio japonés demostró que la aparición de síntomas en pacientes con CU ocurría con frecuencia durante el invierno. (25)

Alimentación

Muy pocos alimentos contienen vitamina D. Los ácidos grasos del pescado representan la fuente más rica de vitamina D3, siendo el salmón la fuente principal. Otros alimentos que la contienen son: huevo, mantequilla, hígado y otras vísceras permaneciendo estable sin destruirse por el calor, ni al someterse al procesamiento industrial de alimentos. (29)

En países donde el consumo de aceites de pescado es escaso, como en México, la mayor fuente dietética de vitamina D son los alimentos funcionales; éstos son alimentos básicos a los cuales la industria alimentaria les añade uno o más nutrientes esenciales, estén o no contenidos normalmente en ese alimento, con el propósito de prevenir o corregir alguna deficiencia demostrada de uno o más nutrientes en toda la población o en un grupo específico de la misma. Así, en el mercado se pueden encontrar alimentos fortificados con calcio, vitamina D, ácido fólico, vitaminas del grupo B, E, C y fibra. Los zumos, la leche y sus derivados y cereales se enriquecen con calcio y vitamina D. (29)

La industria alimentaria utiliza vitamina D2 y D3, siendo la D3 la más utilizada. En Canadá la leche, la margarina y los zumos están enriquecidos con vitamina D por ley. La leche aporta 400 UI/250 ml, la margarina 530 UI/100 g y los zumos y bebidas similares 100-400 UI/1.000 kcal. En EUA la fortificación de los alimentos con vitamina D no es obligada. El contenido de vitamina no se expresa en microgramos o unidades internacionales, sino como porcentaje de ingesta

adecuada (IA) para individuos adultos (IA = 400 UI). En México la fortificación de alimentos con vitamina D es escasa. (29)

En países como EUA los alimentos funcionales contribuyen el 30% y 40% de la ingesta de vitamina D en hombres y mujeres, respectivamente, lo que aumenta la ingesta de 800- 1200 UI/ día. Sin embargo presenta algunos inconvenientes, ya que el contenido de la leche fortificada varía significativamente con el procedimiento utilizado. (29)

Según el reporte de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, en los niños mexicanos el grupo de alimentos que contribuyó con la mayor parte del consumo de vitamina D fue la leche con una proporción cercana al 65% en preescolares y 55% en escolares. El aporte total de productos lácteos de la dieta al consumo de vitamina D fue del 68.5% en preescolares y 56.7% en los escolares, al incluir bebidas y postres a base de leche el porcentaje de contribución de vitamina D aumenta a 71.7% en preescolares y 60.6% en escolares. Los alimentos de origen animal contribuyeron con cerca del 20% en preescolares y escolares. (29)

En el caso de los niños pequeños (1–3 años) corren el riesgo de deficiencias de nutrientes, incluyendo la vitamina D, debido a su apetito limitado en relación con sus altos requisitos de crecimiento y desarrollo. (29)

El suministro actual de vitamina D en la dieta no es suficiente para cerrar la gran brecha entre la ingesta alimentaria y las recomendaciones. Desde una perspectiva de política de salud pública, la fortificación de alimentos con vitamina D es probablemente la mejor opción para aumentar la ingesta en toda la población. La leche y sus derivados se consumen ampliamente en los niños pequeños, lo que permitiría incrementar la ingesta de vitamina D, sin el riesgo de ingestas excesivas o efectos adversos. (30)

Alimentos con vitamina D

Según ENSANUT 2012, los principales alimentos consumidos por niños de 1 a 11 años de edad que contienen aporte de vitamina D fueron: (22)

- Leche.
- Huevo y productos de origen animal (pollo y embutidos).
- Pescado: atún y sardina.
- Cereales de caja, productos de maíz, arroz, donas y churros de panadería, barritas, galletas dulces, pastelillos.
- Bebidas a base de leche: atoles.
- Postres a base de leche: flan, gelatina, pay, helados, paletas y pastel.
- Antojitos a base de maíz, tortas, hamburguesas y hot dog.
- Crema, mayonesa, margarina, mantequilla, manteca y longaniza.
- Otros: frijoles refritos y crema de verduras.

2.3 Requerimientos de Vitamina D en niños sanos

Las recomendaciones actuales para las ingestas individuales de vitamina D en Europa y América del Norte varían de un país a otro, de 10 a 20 μg / día (400 a 800 UI). Según las recomendaciones en adultos, éstas logran concentraciones circulantes de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) (marcador biológico del estado de la vitamina D) de 25-50 nmol / L, para la prevención de efectos adversos para la salud ósea. (30)

De acuerdo a la ESPGHAN los lactantes menores de un año de edad deben recibir suplemento oral de 400 UI/día. Los niños y adolescentes deben continuar con un estilo de vida saludable y una dieta con alimentos ricos en vitamina D. Sin embargo, los niños considerados en riesgo de deficiencia, aquellos de piel oscura, los que reciben poca exposición solar, así como los niños con obesidad deben recibir un suplemento oral de 400-600 UI/día (31)

2.4 Funciones de la vitamina D en EII

Metabolismo óseo

La vitamina D ayuda a mantener la homeostasis del calcio al actuar sobre el epitelio del intestino delgado y los osteoblastos. El 1,25 (OH) 2D actúa principalmente a través del receptor nuclear de vitamina D (RVD), que forma un heterodímero con un receptor X de retinoide, que se une al elemento de respuesta de vitamina D y recluta coactivadores y enzimas con acetilación de histonas, regulando así la expresión génica. 1,25 (OH) D interactúa con el VDR en el epitelio del intestino delgado y aumenta la absorción de calcio y fósforo del intestino delgado, también interactúa con el VDR en los osteoblastos y aumenta la expresión en la superficie del activador del receptor del ligando de factor nuclear β (RANKL), que, después de unirse con RANK en los pre-osteoclastos, los convierte en osteoclastos. Los osteoclastos funcionan en la disolución de la matriz ósea y moviliza las reservas de calcio a la circulación, ayudando así al mantenimiento de la homeostasis del calcio. La disolución de la matriz ósea por osteoclastos es una parte esencial de la remodelación ósea. (32)

La deficiencia de vitamina D conduce a una reducción en los niveles séricos de calcio ionizado que conduce a hiperparatiroidismo secundario, lo que resulta en osteoclastogénesis, un aumento desproporcionado en la resorción ósea, osteopenia y osteoporosis. En los niños, la deficiencia de vitamina D resulta en una pobre mineralización de la epífisis, placas de crecimiento que conducen a deformidades óseas y retraso en el crecimiento longitudinal, que son las características típicas del raquitismo. En adultos con deficiencia de vitamina D, la matriz de colágeno óseo recién formado se encuentra defectuosa, lo que produce osteomalacia que se manifiesta como dolor óseo, fracturas y debilidad muscular proximal. (32)

La concentración sérica baja de 25OHD se ha asociado con una baja DMO en muchos estudios de adultos, jóvenes y adolescentes, lo que sugiere que esta condición podría dificultar el logro de la masa ósea máxima. Sin embargo la

relación entre la concentración sérica de 25OHD y la DMO es controvertida entre los pacientes con EII. Algunos investigadores han encontrado una relación inversa significativa entre la DMO en varios sitios esqueléticos y la concentración sérica de 25OHD en adultos con EII, mientras que otros no encontraron relación o baja DMO a pesar de las concentraciones de 25OHD en suero. Estos estudios son observacionales y transversales; por lo tanto, no se puede establecer una relación de causa y efecto entre el estado de la vitamina D y la DMO, incluso si está presente. (33)

La relación entre los marcadores de recambio óseo y el estado de la vitamina D en adultos sanos ha sido bien establecida. Numerosos investigadores encontraron una relación inversa entre los marcadores de formación y resorción ósea y las concentraciones séricas de 25OHD y una variación estacional tanto de los marcadores de recambio óseo como de las concentraciones séricas de 25OHD, con concentraciones elevadas de marcadores óseos durante el invierno y disminuidas durante el verano. (33)

Tanto en adultos como en niños sin enfermedad crónica, concentraciones bajas de 25OHD en suero resultan en hiperparatiroidismo secundario y resorción ósea. El hallazgo de concentraciones elevadas de PTH en suero cuando las concentraciones de 25OHD en suero son bajas no se ha reproducido de manera consistente en pacientes con EII. Algunos investigadores observaron una relación inversa entre la concentración sérica de 25OHD y la concentración sérica de PTH, mientras que otros no, y algunos realmente encontraron concentraciones más bajas de PTH sérica en pacientes con EII y bajas concentraciones séricas de 25OHD. Por lo tanto, se puede decir que las concentraciones séricas de PTH en pacientes con EII y bajas concentraciones séricas de 25OHD se mantienen en el rango normal a través de la resorción ósea independiente y relacionada con la enfermedad, que libera Ca, manteniendo así una concentración adecuada de Ca sérico. El control de la inflamación, y la interrupción de la resorción ósea provocada por la inflamación, puede conducir a un aumento en la concentración sérica de PTH en caso de hipovitaminosis D. (33)

Integridad epitelial intestinal

Lauren y cols realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles de 59 pacientes pediátricos con EII (edad 16.4 +/- 2.2 años) y 116 controles (edad 14.6 +/- 4.4 años) y encontraron que los pacientes con EII tuvieron una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D (42.4% versus 26.7%; P = 0.04). La VSG varió significativamente con 25 (OH) D ($R^2 = 0.24$; $b = -0.32$; P = 0.010), y solo los pacientes con EII con VSG elevada tuvieron una menor 25 (OH) D que los controles (49.5 +/- 25.2 versus 65.3 +/- 28.0 nmol / L; P = 0.045). Esta hipótesis propone que el estado de la vitamina D de los pacientes con EII está determinado principalmente, a nivel intestinal, por el grado de inflamación intestinal predominante. Por lo que la inflamación intestinal conduce a la hipovitaminosis D por varios mecanismos, entre ellos una absorción alterada, una mayor pérdida de vitamina a través de la mucosa intestinal inflamada o un mayor uso de vitamina D como agente antiinflamatorio para contrarrestar la inflamación intestinal. (34)

Inmunidad innata y adaptativa

La vitamina D influye en la respuesta inmune innata inhibiendo la maduración de células dendríticas e IL-12 y en la respuesta adaptativa del sistema inmunitario inhibiendo la producción de IFN- γ , IL-17 e IL-21. (31)

1,25 (OH) 2D también actúa sinérgicamente con NF- κ B activado para inducir la expresión del gen b-defensina. La suplementación con vitamina D en individuos con niveles insuficientes de 25 (OH) D conduce a la inducción de catelicidina, mejorando así las defensas inmunes innatas contra los agentes microbianos.(35)

2.5 Deficiencia e insuficiencia de vitamina D

Es importante tener en consideración que los términos “deficiencia” o “insuficiencia” no necesariamente connotan una enfermedad clínicamente manifiesta. Estos estados, aunque no estén clínicamente expresados, implican un riesgo mayor de complicaciones a largo plazo. (28)

El estado de la vitamina D es definido por la Sociedad de Endocrinología de la siguiente manera: (33)

- Deficiencia: nivel sérico de 25 (OH) D3 de <20 ng / mL.
- Insuficiencia: nivel sérico de 25 (OH) D3 de 21-29 ng / mL.
- Suficiencia: nivel sérico de 25 (OH) D3 en suero de ≥ 30 ng / mL.
- Intoxicación nivel sérico > 150 ng/mL.

Adicionalmente, el transporte de calcio intestinal incrementa en 45% a 65% cuando se incrementan los niveles desde 20 ng/dl hasta 32 ng/ml. (33)

Deficiencia en niños sanos

Recientemente se realizaron dos estudios en la población pediátrica y varios estudios en la población adulta de México; Elizondo y colaboradores informaron en 2010 que, mediante el uso del radioinmunoanálisis, el 62% presentaba deficiencia y el 20.2% insuficiencia de vitamina D en una población pediátrica. (6) Otro estudio evaluó las concentraciones de vitamina D en 1,025 niños entre 2 y 12 años de edad utilizando el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) dentro de Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de 2006; el 23% y el 16 % presentaban niveles de insuficiencia y deficiencia respectivamente. Un tercer estudio realizado con 585 sujetos ≥ 14 años con el método de espectroscopia de masas en tándem reportaron que el 46,8% de la muestra presentaba deficiencia y el 43,6%, insuficiencia. (28)

Deficiencia de vitamina D en EII

Las altas tasas de deficiencia de vitamina D en pacientes con trastornos intestinales se correlacionan estrechamente con una mayor incidencia de osteopenia, osteoporosis y fracturas por traumatismo de baja intensidad en adultos. Las causas de deficiencia de vitamina D en pacientes con trastornos del sistema digestivo pueden incluir: (36)

1. Síntesis cutánea insuficiente de vitamina D
2. Hiperparatiroidismo secundario a hipocalcemia que resulta de la pérdida de calcio.
3. Conversión de 25 (OH) D3 a 1,25 (OH) 2D3 deficiente asociada a la inflamación

Varios estudios han reportado una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con EII, aunque no se ha establecido universalmente que esta tasa sea más alta que en otras enfermedades crónicas. Levin y cols. informaron una deficiencia de vitamina D en el 19% y una insuficiencia en el 38% de los niños con EII en una cohorte predominantemente compuesta por pacientes con EC. (37) En contraste, Alkhouri *et al.* informaron que la prevalencia de deficiencia de vitamina D en niños con EII (62%) fue menor que la tasa en sus controles (75%) (32). En un estudio retrospectivo de gran tamaño de pacientes adultos con EII de Wisconsin (101 con CU y 403 con EC), casi el 50% de los pacientes tenían deficiencia de vitamina D y aproximadamente el 11% de los pacientes tenían deficiencia severa de vitamina D. (32)

En una cohorte europea donde se estudiaron 238 pacientes adultos, se estableció la prevalencia de deficiencia de vitamina D en el momento del diagnóstico de EII en adultos: 58.6% de los pacientes tenían deficiencia de vitamina D y 20.7% tenían niveles insuficientes de vitamina D al momento del diagnóstico. Los datos revelaron que la baja concentración de vitamina D es un fenómeno común tanto en la EC como en la CU y podría indicar que los bajos niveles de vitamina D predisponen a la EII. (37)

Hay varios factores que contribuyen a la deficiencia de vitamina D en pacientes con EII, algunas causas específicamente están relacionadas con la enfermedad intestinal subyacente, mientras que otras son comunes en la población sin EII. Estas incluyen exposición inadecuada a la luz solar ya sea relacionada con el estilo de vida o síntomas persistentes de enfermedad activa que restringen la

actividad física, ingesta alimentaria inadecuada debido a síntomas de enfermedad intestinal, absorción alterada, conversión alterada de vitamina D a sus productos activos, aumento de catabolismo y aumento de la excreción. Varios estudios, particularmente en el norte de EUA, han demostrado consistentemente una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la temporada de invierno, un período de baja exposición a la luz solar y UVB. (38) El consumo dietético insuficiente también contribuye a una baja de vitamina D en algunos pacientes con EII. En una encuesta nutricional detallada de 126 pacientes con EII, se encontró un consumo inadecuado de vitamina D en el 36% de los pacientes y niveles de vitamina D en suero subóptimos en el 18% de los pacientes. La ingesta oral se correlacionó significativamente con los niveles séricos en los pacientes que se encontraban con EII en remisión. Mientras que otros estudios pequeños sugirieron que no hay correlación entre la ingesta de vitamina D en la dieta y niveles séricos en pacientes con EC, sin embargo pueden haber estado limitados por la falta de poder estadístico. (36)

Las grasas y las vitaminas liposolubles se absorben después de la emulsión por los ácidos biliares. El grupo de ácidos biliares se mantiene mediante una circulación enterohepática que se produce desde el íleon terminal. La interrupción de la circulación enterohepática (por ejemplo, por resección ileal terminal) podría contribuir a la deficiencia de vitamina D. Sin embargo, los datos clínicos que respaldan esto son contradictorios. La resección ileal terminal se asoció con deficiencia de vitamina D en algunos estudios. (36) En un estudio de 12 pacientes con EC que se sometieron a resección ileal terminal, la absorción de vitamina D se redujo proporcionalmente a la longitud de resección ileal. Sin embargo, otros estudios no lograron identificarlo. (36). En la **Tabla 3** se mencionan los principales estudios donde se ha visto deficiencia e insuficiencia de vitamina D en pacientes con EII.

Autor	País	Año	Número de pacientes	Resultado
Pappa (33)	EUA	2011	Niños EC 288 CU 143 Indeterminada 17	Se observó insuficiencia de vitamina D (<20 ng / ml) en el 31% de los pacientes con EC y en el 28% de los pacientes con CU
Laakso (39)	Finlandia	2012	Adultos CU 49 EC 28	El 30% de los pacientes con EC tenían niveles inferiores a 37,5 nmol / L en comparación con el 37% de los controles
Ananthakrishnan (38)	EUA	2013	Adultos EC 1763 CU 1453	El 28% tenía niveles insuficientes (20-30 ng / ml) y el 32% tenía niveles deficientes (<20 ng / ml)
Alkhoury (40)	EUA	2013	Niños EII 61	El 62% de los pacientes tenían niveles bajos de vitamina D en comparación con el 75% de los controles
Ham (41)	EUA	2014	Adultos EC 37	Los pacientes con EC activa tuvieron niveles séricos de vitamina D más bajos que aquellos en remisión clínica
Veit (35)	EUA	2015	Niños EII 59 Controles 116	No hay diferencia en la concentración sérica media de 25 (OH) D entre niños y adolescentes con EII y controles. Sin embargo, los sujetos con EII con VSG elevada tienen 25 (OH) D significativamente más bajos que los controles.
Del Pinto (23)	Italia	2015	Adultos EII 938 Controles 953	Pacientes con EII tenían un 64% más de probabilidades de deficiencia de vitamina D en comparación con los controles.
Chetcutti (37)	Malta	2018	Adultos EII 238	El 79% de los pacientes tenían niveles insuficientes o deficientes de vitamina D en el momento del diagnóstico.

Tabla 3. Estudios previos de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en pacientes con EII

2.6 Tratamiento de insuficiencia y deficiencia de vitamina D

En niños sanos

En poblaciones pediátricas, la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D (25OHD) superior a 20 ng / ml se considera "suficiente" según para la prevención del raquitismo. Sin embargo, los estudios en adultos han demostrado que los niveles de PTH comienzan a estabilizarse y el transporte intestinal de calcio se

maximiza cuando la concentración sérica de 25OHD es de al menos 32 ng / ml (42)

De acuerdo al Instituto de Medicina de EUA, las dosis de vitamina D las divide por grupo de edad, como se indica en la **Tabla 4.** (24)

EDAD	DDR	LMP
1-3 años	600 UI/día	2500 UI/día
4-8 años	600 UI/día	3000 UI/día
9-18 años	600 UI/día	4000 UI/día

Tabla 4. Dosis de vitamina D indicadas en niños sanos

En niños con EII

Debido a la falta de estudios previos que evaluaran la eficacia y seguridad de un régimen para el tratamiento de la insuficiencia de vitamina D en niños con EII, Pappa y cols realizaron un ensayo clínico donde encontraron que 50,000 UI de vitamina D2 oral por semana y 2,000 UI de vitamina D3 oral por día durante 6 semanas fueron superiores a 2,000 UI de vitamina D2 oral por día durante 6 semanas para aumentar la concentración sérica de 25OHD en niños y adolescentes con EII e insuficiencia de vitamina D. Estimaron que una dosis acumulada de 400,000 UI de vitamina D2 o 220,000 UI de vitamina D3 es suficiente para elevar la concentración de 25OHD en suero por encima de 20 ng/ml. (42)

A pesar de que se ha estimado que las dosis acumuladas de 220,000 UI de vitamina D3, independientemente de la edad o el peso, proporcionan suficiente reposición para la corrección de hipovitaminosis D en pacientes con EII pediátrica; Simeck y cols encontraron elevaciones significativas en las concentraciones séricas de 25 (OH) D por encima de 30 ng / ml con 5,000 UI de vitamina D3 por cada 10 kg de peso una vez por semana durante un total de 6 semanas (dosis semanal máxima de 25,000 UI, dosis acumulativa máxima de 150,000 UI) o 10,000 UI de vitamina D3 por cada 10 kg de peso una vez por semana durante un

total de 6 semanas (dosis semanal máxima de 50,000 UI, dosis acumulativa máxima de 300,000 UI). Por lo tanto, ambos regímenes demostraron ser efectivos para la reposición de vitamina D. (43)

3. ALTERACIONES ÓSEAS

3.1 Definición de osteoporosis y generalidades

La osteoporosis se define como una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por la disminución de la masa ósea que condiciona el incremento de la fragilidad ósea y un riesgo mayor de experimentar fracturas. (44) Según la OMS la osteoporosis y la osteopenia se definen por un puntaje T por debajo de -2.5 y entre -1 y -2.5, respectivamente. (45)

La masa ósea adulta se alcanza de forma diferente con base en el género; en los niños se presenta a la edad de 18 a 20 años, mientras que en las niñas ocurre a la edad de 16 años. En niños sanos, el período más rápido de acumulación de minerales óseos es entre las edades de 11 a 14 años en niñas y de 13 a 17 años en niños. La edad promedio al momento del diagnóstico de EII en los niños es de 12 años, y la mayoría de los niños diagnosticados con EII se encuentran entre las edades de 6 y 17 años, en un período en el que la mayor parte de su masa ósea se adquiere rápidamente, viéndose afectado por las deficiencias nutricionales que ocasiona esta patología. (46)

Los pacientes con EII presentan un mayor riesgo de pérdida ósea que la población general. La inflamación crónica causa una reducción en la densidad mineral ósea (DMO), lo que conduce a osteopenia y osteoporosis. (45)

Los niños y adolescentes con EII también tienden a reducir la densidad mineral ósea. Esto es más común entre aquellos con EC que aquellos con CU, y puede estar presente en el momento del diagnóstico. (46)

3.2 Epidemiología de osteoporosis en EII

Se ha informado una prevalencia muy variable de baja densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con EII. La prevalencia de la osteopenia y la osteoporosis varía significativamente según la población, la ubicación y el diseño del estudio, pero oscila entre 22% a 77% y de 17% a 41%, respectivamente. (49)

3.3 Fisiología ósea

Es necesario comprender la fisiología normal para comprender la fisiopatología y las estrategias de tratamiento para la osteoporosis en pacientes con enfermedades gastrointestinales.

El esqueleto sirve para realizar la actividad motora del cuerpo, protege los órganos internos, es el mayor reservorio de calcio y aloja e interactúa con la médula ósea hematopoyética. El esqueleto tiene la capacidad de adaptarse a la carga mecánica ejercida por el ejercicio y las grandes fuerzas musculares que estimulan la aposición ósea, especialmente durante períodos de crecimiento lineal rápido como la pubertad. El hueso responde fácilmente al aumento de la demanda de calcio por lo que libera calcio en respuesta a la hormona paratiroidea. Cada una de estas funciones están estrictamente reguladas por una variedad de factores homeostáticos, tanto locales como sistémicos. (47)

El ciclo normal de remodelación ósea incluye hueso metabólicamente inactivo cubierto por células de revestimiento en reposo con osteocitos enterrados dentro del mismo hueso. La remodelación ósea comienza con la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos. Estas son células gigantes multinucleadas de origen hematopoyético altamente polarizadas. La porción de la célula que toca la superficie del hueso forma un sello hermético alrededor de su borde. Las células secretan iones de hidrógeno para reabsorber el componente mineral y las catepsinas o proteasas para digerir la matriz proteica. La fase osteoclástica dura de 2 a 3 semanas antes de que cese la resorción ósea, presumiblemente debido a la apoptosis del osteoclasto. (48)

Las células formadoras de hueso, los osteoblastos, luego migran a la superficie ósea recientemente reabsorbida. Estos derivan de células mesenquimales

multipotenciales, que pueden diferenciarse en osteoblastos o adipocitos. Esta vía se ve afectada por las hormonas intestinales, como la serotonina, así como por la terapia farmacológica, como las tiazolinedionas. El osteoblasto deposita hueso nuevo, primero en forma de matriz proteica, incluido el colágeno óseo tipo 1, y proteínas no colágenas como la osteocalcina. El osteoide, o matriz proteica, se mineraliza con hidroxapatita. La etapa anabólica osteoblástica es significativamente más larga, durando meses. Los osteoblastos finalmente se introducen dentro del hueso recién hecho y se convierte en un osteocito. (48)

La reabsorción del hueso lleva un promedio de 3 semanas, mientras que la fase de reparación dura aproximadamente 3 meses, por lo que las actividades de los osteoclastos y los osteoblastos deben sincronizarse con precisión para evitar la pérdida ósea. (48)

Muchos factores controlan las tasas de remodelación ósea, incluidas las hormonas sexuales, la vitamina D, la hormona paratiroidea (PTH) y una variedad de citocinas, incluidas las interleucinas (IL-1 e IL-6). Uno de los factores más importantes es el sistema de factor nuclear activado por receptor kappa b (RANK) / RANK-ligand (RANKL). (48)

En niños en crecimiento, los huesos se alargan y cambian de forma. Esto ocurre por la combinación del modelado óseo y la actividad de la placa de crecimiento en los huesos largos. El modelado óseo y el crecimiento lineal son fundamentalmente diferentes de la remodelación ósea. Aunque en la remodelación ósea existe una activación secuencial de osteoclastos y osteoblastos en las mismas superficies óseas, en el modelado óseo, tanto los osteoblastos como los osteoclastos están activos simultáneamente en diferentes partes del hueso. En el modelado, los osteoclastos expanden la cavidad medular, los osteoblastos depositan el hueso perióstico; los osteoclastos y los osteoblastos trabajan juntos para esculpir las metafisis de los huesos largos. En el modelado óseo se producen los cambios más grandes y rápidos en la masa ósea en comparación con la remodelación de hueso. El modelado óseo ocurre casi exclusivamente en niños y es más rápido postnatalmente durante el período de crecimiento puberal. En consecuencia, es probable que las enfermedades inflamatorias crónicas que afectan a los niños

tengan consecuencias únicas en el metabolismo óseo, afectando la remodelación, el modelado y el crecimiento lineal de los huesos. En adultos, sin embargo, la inflamación crónica afectará exclusivamente la remodelación ósea. Es necesario tener en cuenta estas importantes diferencias fisiológicas entre niños y adultos al interpretar los datos clínicos y de investigación sobre la masa ósea y al considerar las opciones terapéuticas para restaurar la masa ósea en los jóvenes. (47)

3.4 Metabolismo óseo en la EII

En la EII pediátrica el modelado óseo, la remodelación y el crecimiento lineal se inhiben. Los niños con EII, especialmente la enfermedad de Crohn (EC), se atrofian con frecuencia en el momento del diagnóstico y los déficits de altura pueden volverse permanentes. En el momento del diagnóstico, el retraso del crecimiento se asocia con una actividad metabólica ósea reducida. Tanto la formación ósea como la resorción ósea disminuyen, como lo refleja el hecho de que los biomarcadores de formación (fosfatasa alcalina, osteocalcina, propéptido C-terminal del colágeno tipo I) y resorción ósea (fosfatasa ácida tartrato – resistente, telopéptido C-terminal del colágeno tipo I, β -CrossLaps) son del 30% al 50% de lo normal. Las biopsias óseas de niños recién diagnosticados y no tratados con EC muestran signos de recambio óseo trabecular reducido. Aunque el tratamiento antiinflamatorio y la mejora de la nutrición están asociados con la normalización de los biomarcadores óseos, el contenido mineral óseo no se restablece y las propiedades mecánicas del hueso pueden empeorar con el tiempo. Además, las puntuaciones Z de altura pueden no mejorar con la terapia convencional de EII, y los déficits de masa muscular también pueden persistir, lo que puede afectar la acumulación de masa ósea. (47)

3.5 Etiología de alteraciones óseas

En la EII, los factores de enfermedad que pueden afectar el crecimiento y el metabolismo óseo son la desnutrición, la pubertad retrasada, la actividad física reducida, la mala absorción de nutrientes y la inflamación persistente. (47)

Inflamación

La inflamación se caracteriza por la producción de citocinas, que se asocia con un aumento de la resorción ósea y una formación ósea reducida. El sistema principal involucrado en el desarrollo de osteoporosis en la EII es probablemente el RANK / RANKL / osteoprotegerina.(44)

El activador del receptor del factor nuclear-B (RANK) es el principal receptor de citocinas en el desarrollo de osteoclastogénesis. El ligando para el receptor RANK (RANKL) se expresa en la superficie de los osteoblastos, las células mesenquimales y otras células, como los linfocitos T y B. La unión de RANKL a RANK induce la diferenciación de precursores de osteoclastos. (44)

Los osteoblastos producen osteoprotegerina (OPG) como control para mantener el equilibrio. OPG es una molécula receptora señuelo que se une naturalmente a RANKL para inhibir la activación de los osteoclastos y proteger contra la pérdida ósea. (44)

Uso de glucocorticoides (GC)

La osteoporosis atribuida a la exposición a GC es la etiología más común de la osteoporosis inducida por fármacos. Aproximadamente el 50% de los pacientes adultos que reciben terapia crónica con GC desarrollarán osteopenia y fracturas, y el 17% de estos pacientes desarrollarán fracturas dentro del primer año.

GC inhibe la diferenciación de células madre en osteoblastos e induce su apoptosis, lo que disminuye la secreción de la matriz osteoide y la formación de hueso nuevo, además aumentan la expresión de RANKL. Estas alteraciones causan una mayor diferenciación de precursores en osteoclastos, lo que aumenta la reabsorción ósea. (44)

La osteoporosis inducida por GC depende de la dosis y la duración. Las dosis más altas y la exposición más prolongada se asocian con un mayor riesgo de pérdida ósea y fractura. Los efectos adversos pueden verse limitados mediante el uso de esteroides orales, que tienen efectos mucosos y menos absorción sistémica. (48)

Factores nutricionales

La ingesta adecuada de calcio es crítica para lograr la masa ósea máxima óptima y modifica la tasa de pérdida ósea asociada. Se ha informado de deficiencia de calcio (como resultado de una ingesta baja o una absorción intestinal deficiente) en la EII, además de que la deficiencia de vitamina D se acompaña de niveles elevados de marcadores de recambio óseo. (49)

La deficiencia de vitamina K también podría estar involucrada en la osteopenia asociada a EII. Los pacientes con enfermedad de Crohn de larga evolución tienen bajas concentraciones séricas de vitamina K y mayores concentraciones de osteocalcina no carboxilada, un índice bioquímico del estado de la vitamina K, que también predice el riesgo de fractura de cadera. Algunos pacientes pueden absorber mal esta vitamina liposoluble debido a la ileopatía, sin embargo también existe la posibilidad de que las diferencias en el estado de la vitamina K en pacientes con CUCI y EC puedan surgir de una flora bacteriana alterada que produce menos vitamina K. (49)

3.6 Riesgo de fracturas

En adultos con EII se ha documentado un mayor riesgo de fractura. En el estudio más grande (6027 pacientes con EII), la tasa general de fracturas fue mayor que la de los controles (riesgo relativo [RR] 1.4, IC 95% 1.3-1.6). El mayor riesgo se produjo principalmente en pacientes mayores (> 60 años). (50).

En niños sanos existe una relación inversa entre el riesgo de fractura y la DMO que es similar a la de los adultos mayores. (49) Un estudio prospectivo de fractura de 2 años en niños sanos realizado por Clark et al demostró un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de fractura con cada disminución de la desviación estándar (DE) en la DMO areal, (OR por disminución de la DE = 1,12; IC del 95%, 1,02 a 1,25) y un aumento sustancial en este riesgo con cada disminución de la DE en la DMO volumétrica. (OR por disminución de la DE = 1,12; IC del 95%, 1,02 a 1,25). (51)

En cuanto a los niños con EII cuya arquitectura ósea (aparte de la DMO) se ve afectada negativamente, también incrementa el riesgo de fracturas. (49) Un estudio retrospectivo informó un aumento en el riesgo general de fractura en niños con EII menores de 12 años, en comparación con los controles pareados por edad y sexo. Se desconoce la incidencia de fracturas vertebrales en niños con EII; sin embargo, un estudio incluyó 5 casos de niños con EC y afectación ileal terminal que tenían fracturas vertebrales documentadas, asociadas con dolor de espalda persistente. Todos tenían baja densidad ósea (puntaje z <2,3) y todos estaban tomando glucocorticoides. (46) Por otra parte, un estudio que incluyó a 733 niños con EC, 488 con CU y 3287 controles (edad media de 15 años). La EII no se asoció con un mayor riesgo de fractura en ningún sitio [EC OR 0.8 (IC 95% 0.6-1.1; CU OR 1.4 (IC 95% 1.0-2.1)] o en múltiples sitios [EC OR 0.8 (IC 95%) 0.4 - 1.7; CU OR 0.4 (IC 95% 0.1-1.4)]. Entre los pacientes con EII, no se identificó diferencias significativas en la tasa de fracturas entre los que residen en el noreste / medio oeste versus el sur de EUA (OR 1.3, IC 95 % 0.8 -2.2) La exposición a esteroides no se asoció con la aparición de fracturas (p = 0.6). El autor concluye que los niños con EII no tienen más probabilidades de haber sufrido una fractura que los controles. (52).

Faltan estudios longitudinales similares para descubrir la asociación de fracturas en niños con EII, pero no hay razón para cuestionar este hallazgo en este grupo de pacientes, cuya salud ósea puede verse comprometida aún más por la administración crónica de medicamentos que son potencialmente peligrosos para la salud ósea (glucocorticoides), así como los efectos conocidos de la inflamación sobre el metabolismo óseo. (52)

3.7 Diagnóstico

La densitometría de rayos X de energía dual (DXA) es la técnica estándar de oro actual para la medición de la masa ósea. Las mediciones generalmente se obtienen en el cuello femoral y la columna lumbar. Los resultados de DXA se expresan como el número de desviaciones estándar (DE) por encima o por debajo

de la media esperada para individuos de la misma edad, etnia y sexo (puntuación Z) o la media de la masa ósea máxima en adultos jóvenes (puntuación T). (43) La Organización Mundial de la Salud (OMS) divide la densidad ósea en las siguientes categorías: una puntuación T de -1.0 y superior es normal; una puntuación T entre -1.0 y -2.5 significa osteopenia; y un puntaje T de -2.5 y menos significa osteoporosis. Cabe señalar que estos cortes fueron definidos para mujeres posmenopáusicas y no han sido validados para hombres o mujeres premenopáusicas. La OMS también ha reconocido otros factores de riesgo para predecir futuras fracturas, utilizando un modelo conocido como FRAX, que estima el riesgo absoluto de fractura usando la edad, el IMC, las fracturas previas, los antecedentes familiares, el uso de esteroides y las enfermedades concomitantes. (53)

DXA sigue siendo el método preferido para las mediciones clínicas de la densidad ósea en niños debido a su disponibilidad, reproducibilidad, velocidad, baja exposición a la radiación ionizante y datos de referencia pediátricos sólidos. Los métodos de densitometría dimensional como la tomografía computarizada cuantitativa (TCC), tomografía computarizada periférica (TCP) y la resonancia magnética (RM) ofrecen información valiosa sobre la DMO, así como la micro y macroarquitectura. Estas herramientas pueden proporcionar más información sobre la resistencia ósea y el riesgo de fractura que las medidas tradicionales de DXA, pero su uso en la práctica clínica está limitado en gran parte por la falta de protocolos de escaneo estandarizados y datos normativos pediátricos. (53)

Los resultados de DXA deben ser analizados con software que contiene un conjunto de datos de referencia pediátrico, y reportado como puntajes z. Un error común en la evaluación clínica de la densidad ósea en niños es la comparación con una referencia adulta y el cálculo de una puntuación T. Para niños y adolescentes es necesario usar un puntaje Z de DMO, un puntaje de desviación estándar que compara la DMO de un niño con controles pareados por edad y sexo, en lugar del puntaje T, que compara la DMO del niño con los valores máximos de masa ósea. (53)

DXA es una técnica bidimensional en la que la DMO se presenta como la suma combinada de la masa ósea cortical y trabecular dentro del área ósea proyectada (gramo por centímetro cuadrado). Debido a que el grosor óseo no se tiene en cuenta en los resultados de DXA, los informes de DMO superficial en relación con la edad subestiman sistemáticamente la densidad ósea en niños y adolescentes con una altura disminuida en relación con la edad. Los niños con EII a menudo tienen un crecimiento lento, combinado con una maduración tardía. Por consiguiente, una baja DMO de área para la edad en el contexto de baja estatura plantea la cuestión del grado en que el estado de baja densidad ósea puede atribuirse a un tamaño óseo más pequeño en relación con la edad. (53)

Según la Declaración de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (SIDC) para la evaluación de la salud esquelética en niños y adolescentes afirma que en los niños con crecimiento lineal, la columna vertebral y la DMO de la columna vertebral deben ajustarse para la altura absoluta o la edad, o compararse a datos de referencia pediátricos que proporcionan puntajes z específicos de edad, sexo y altura. Los datos de referencia pediátricos para determinar las puntuaciones z específicas de la altura para la columna vertebral o la DMO de todo el cuerpo no están disponibles. Por lo tanto, se suele sustituir la edad esquelética o "edad de estatura" (la edad a la que la altura de un niño es la mediana de la estatura por edad en la tabla de crecimiento) por la edad cronológica para ajustarla a la estatura baja. Los informes de DXA proporcionan la estatura absoluta de los pacientes, que se puede utilizar para extrapolar los puntajes z de estatura por edad utilizando la calculadora gratuita EpilInfo de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Una preocupación con el uso de la estatura para la edad es que los niños de estatura baja se compararán con los niños de estatura similar que son más jóvenes y menos maduros físicamente. Esta discrepancia sería especialmente pronunciada si un niño puberal se compara con niños prepúberes a través de este ajuste. Al carecer de las bases de datos estándar de referencia de oro que proporcionarían una puntuación z de

DMO para cualquier estatura dada a una edad determinada, el uso de estatura por edad para ajustar la DMO en niños prepúberes es una opción. (53)

DXA mide la atenuación de 2 energías discretas a medida que pasa a través del cuerpo para diferenciar entre el contenido mineral óseo y el tejido blando, que posteriormente se diferencia en masa magra y masa grasa. La DXA total del cuerpo se ha convertido en un excelente método para cuantificar la masa magra y grasa con precisión en los niños, exponiéndolos a dosis mínimas de radiación efectiva. Al igual que la masa ósea, la masa muscular debe ajustarse según el tamaño. (53)

El panel de expertos de la SIDC definió la densidad ósea "baja" para la edad como una DMO z de < 2.0 DE, ajustada por edad, sexo y tamaño corporal, según corresponda. Se debe usar una puntuación z de DMO < 1.0 DE como umbral para la DMO subóptima, ya que el riesgo relativo de fractura se duplica con cada DE por debajo de la DMO media en niños de la misma edad y sexo. Además, ayudará a identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de un seguimiento más estrecho de su progresión de adquisición de masa ósea. (53)

Las posiciones oficiales pediátricas de la SIDC aconsejan que los pacientes que tienen enfermedades subyacentes que afectan el esqueleto deben tener DXA de la columna vertebral en la presentación de la enfermedad. Los niños y adolescentes con EII representan un grupo de riesgo para DMO baja debido a pérdidas esqueléticas asociadas tanto con EC como con colitis ulcerosa.

Se debe realizar una exploración DXA de la columna vertebral y el cuerpo total en la presentación o en cualquier momento de la evolución en los niños con EII. Sin embargo cuando la tecnología DXA no está disponible o el software pediátrico no está instalado en el equipo o si existen problemas financieros se recomienda que dicho estudio se realice en los que tenga alguno de los siguientes factores de riesgo:

-Velocidad de crecimiento subóptima o puntaje z de altura < 2.0 SD o si los niños tienen una talla debajo de las percentilas.

- Peso o IMC puntaje z <2.0 SD
- Amenorrea secundaria o primaria
- Pubertad retrasada
- EII severa, especialmente cuando está asociado con disminución del nivel de albúmina (<3 g / dL)
- Seis meses o más de uso continuo de esteroide sistémico
- Historial de fracturas clínicamente significativas.

Se debe realizar DXA cada 1 a 2 años (no menos de 6 meses de la anterior) en niños y adolescentes con EII y puntaje z de DMO de cuerpo entero o columna vertebral menor de 1.0 DE, ya que además de incrementar el riesgo de fractura, tienen riesgo de no alcanzar su masa ósea máxima potencial. Estas medidas pueden ayudar a identificar a aquellos pacientes cuya DMO está disminuyendo durante los períodos de rápido crecimiento esquelético y acumulación de masa ósea y de esta manera iniciar medidas de apoyo a la salud ósea. (47)

3.8 Tratamiento

A diferencia de la osteoporosis posmenopáusica, en la cual el tratamiento con agentes antiresorbentes es apropiado para disminuir la reabsorción ósea excesiva, en niños con EII, baja formación ósea y crecimiento lento, es más apropiado y efectivo controlar adecuadamente la inflamación, mejorar la nutrición y alentar la actividad física, lo cual tiene efecto anabólico para el hueso. (47) Las principales opciones de tratamiento se mencionan en la **Tabla 5**.

	DOSIS	EFEECTO												
SOPORTE NUTRICIONAL	Nutrición enteral exclusiva o complementaria con fórmulas elementales o semielementales para proporcionar un aumento calórico del 25% al 50%.	Incremento del peso, la altura y la masa magra tiene un efecto positivo sobre la densidad ósea.												
EJERCICIO	Actividad de entrenamiento de resistencia (desarrollo muscular) dos veces por semana	Estímulo osteogénico												
CALCIO	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Edad</th> <th>DDR</th> <th>LMP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1-3 años</td> <td>700 mg/día</td> <td>2500 mg/día</td> </tr> <tr> <td>4-8 años</td> <td>1000 mg/día</td> <td>2500 mg/día</td> </tr> <tr> <td>9-18 años</td> <td>1300 mg/día</td> <td>3000 mg/día</td> </tr> </tbody> </table>	Edad	DDR	LMP	1-3 años	700 mg/día	2500 mg/día	4-8 años	1000 mg/día	2500 mg/día	9-18 años	1300 mg/día	3000 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> - Previene la hiperoxaluria entérica. - Modifica la respuesta ósea a la actividad física. - Mayor ganancia en la masa ósea en niñas con pubertad temprana. - Evita la resorción ósea.
Edad	DDR	LMP												
1-3 años	700 mg/día	2500 mg/día												
4-8 años	1000 mg/día	2500 mg/día												
9-18 años	1300 mg/día	3000 mg/día												
BIFOSFONATOS	La dosis óptima para cada medicamento no se ha definido. Se recomienda su uso solo en niños con baja DMO y una calidad de vida significativamente reducida debido a fracturas por fragilidad, ya que tienen múltiples efectos adversos.	Agentes antiresortivos que inactivan o inhiben la formación de osteoclastos.												
TERAPIA BIOLÓGICA INFLIXIMAB	Se utiliza dosis habitual cuando exista indicación para tratar la EII, no solo para los déficits óseos.	Restaura la formación ósea y el crecimiento lineal al disminuir la inflamación intestinal.												

Tabla 5. Tratamiento de Osteoporosis en niños con EIIDRR: Dosis diaria recomendada; DDR: Dosis diaria recomendada, LMP: Límite máximo tolerable

En la **Tabla 6** se describen algunos artículos publicados en los últimos 5 años acerca de la deficiencia de vitamina D y la densidad mineral ósea en los pacientes con EII.

III. ANTECEDENTES

Autor	País	Tipo de estudio	Objetivo de estudio	Resultados
Del Pinto, et al. 2015 (23)	Italia	Metaanálisis	Evaluar la deficiencia de vitamina D en pacientes con EII y sin EII n= 14 estudios que comprenden 1891 participantes (938 casos de EII y 953 controles).	Los pacientes con EII tuvieron un 64% más de probabilidades de deficiencia de vitamina D en comparación con los controles. (OR = 1,64; intervalo de confianza del 95%, 1,30-2,08; I = 7%; P <0,0001). Los pacientes con CU tuvieron más del doble de deficiencia de vitamina D. (OR = 2.28; intervalo de confianza del 95%, 1.18-4.41; I = 41%; P = 0.01). La latitud no influyó entre la EII y la deficiencia de vitamina D.

Lu, et. al. 2015 (27)	China	Metaanálisis	Relación entre la EII y la 25 (OH) D, la exposición al sol y la latitud, y determinar si la deficiencia de vitamina D afecta la gravedad de la EII. n = 31 estudios de casos y controles.	Tanto los pacientes con EC (DME: 0.26 nmol / L, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.09-0.42 nmol / L) como los pacientes con CU (DME: 0.5 nmol / L, IC del 95%: 0.15-0.85 nmol / L) tuvieron menor niveles de 25 (OH) D que los controles. Los pacientes con enfermedad activa (Índice de actividad de CD \geq 150) tenían más probabilidades de tener bajos niveles. Es necesario proporcionar más evidencia para relacionar la exposición al sol y la alta latitud con la morbilidad de la EII.
Kappelman et al 2011 (52)	EUA	Transversal	Evaluar el riesgo de fractura en niños con EII en comparación con los controles no afectados y determinar si este riesgo se ve afectado por la región geográfica y el uso de esteroides orales. n= 733 niños con EC, 488 con CU y 3287 controles (edad media de 15 años).	La EII no se asoció con un mayor riesgo de fractura en ningún sitio [CD OR 0.8 (IC 95% 0.6-1.1; UC OR 1.4 (IC 95% 1.0-2.1)] o en múltiples sitios [CD OR 0.8 (IC 95% 0.4 -1.7; UC OR 0.4 (IC 95% 0.1-1.4)]. Entre los pacientes con EII, no se identificaron diferencias significativas en la tasa de fracturas entre los que residen en el noreste / medio oeste versus el sur de EUA (OR 1.3, IC 95% 0.8 -2.2). La exposición a esteroides no se asoció con la aparición de fracturas (p = 0.6).
Ballinas 2013 (54)	México	Transversal	Evaluar la correlación de la DMO con la afectación del crecimiento y del estado nutricional en niños y adolescentes con EII. n= 13 pacientes	Afectación en la puntuación z de la DMO en el 30% de los pacientes, con mayor frecuencia en sexo femenino y en adolescentes. Existió correlación de la afectación de DMO con tejido graso probable por deficiencia en la reserva mineral. p=0.379

Tabla 6. Antecedentes. Estudios publicados en los últimos 5 años acerca de la deficiencia de vitamina D y la densidad mineral ósea en los pacientes con EII.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La deficiencia de vitamina D es muy frecuente en los pacientes con EII, lo que puede ocasionar alteraciones en la barrera intestinal, afectación de la inmunidad innata y adaptativa, así como osteopenia u osteoporosis. Por lo tanto es necesario realizar medición de esta vitamina para detectar a tiempo la presencia de deficiencia o insuficiencia, así como realizar densitometría al momento del diagnóstico o durante el curso de la enfermedad para detectar los pacientes que requieren suplementación con vitamina D y/o tratamiento en caso de osteopenia u osteoporosis para prevenir el riesgo de fracturas. (26, 31,42,49)

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los niveles séricos de vitamina D, índices de actividad, reactantes de inflamación y densidad mineral ósea en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal?

V. JUSTIFICACIÓN

La literatura médica reporta una prevalencia superior al 30% de niveles bajos de vitamina D en pacientes pediátricos con EII; las principales causas son la inflamación intestinal, malabsorción de nutrientes y uso prolongado de esteroides. (27)

Así mismo, la deficiencia de esta vitamina contribuye a la presencia de osteopenia la cual se reporta entre el 22 a 77% y osteoporosis entre el 18 a 42% lo que puede llegar a ocasionar fracturas patológicas. (46)

Magnitud

- La incidencia de EII ha ido en incremento en los últimos años, demostrado en estadísticas internacionales, así como en nuestro propio hospital. (8,9,30)
- Esta enfermedad ocasiona múltiples complicaciones debido a malabsorción favorecida por inflamación crónica, incremento de las necesidades nutricionales y pérdidas calóricas altas, deficiencia de vitamina D, fósforo, calcio y uso prolongado de esteroides, lo que ocasiona alteraciones en la densidad mineral ósea que repercute en el crecimiento y desarrollo óseo. (35, 37)
- Varios estudios a nivel internacional han reportado una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con EII. Levin y col. informaron una deficiencia de vitamina D en el 19% y una insuficiencia en el 38% de los niños con EII en una cohorte predominantemente compuesta por pacientes con EC. (31). En un estudio retrospectivo de gran tamaño de pacientes adultos con EII de Wisconsin (101 CU, 403 EC), casi el 50% de los

pacientes tenían deficiencia de vitamina D y aproximadamente el 11% de los pacientes tenían deficiencia severa de vitamina D. (32)

Trascendencia

- En los pacientes con EII que son atendidos en el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica no se lleva un control estandarizado de los niveles de vitamina D ni de densidad mineral ósea al momento de su diagnóstico y a lo largo de su evolución, por lo que es necesario realizar una evaluación individualizada para realizar una oportuna suplementación y evitar complicaciones en la edad adulta; situación que demuestra la carencia de estudios a nivel local.

Factibilidad

- El estudio fue factible debido al número de pacientes con diagnóstico de EII que se atienden en el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO, además de contar con el recurso para la determinación de niveles de vitamina D y la medición de densidad mineral ósea.

VI. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar los niveles séricos de vitamina D, índices de actividad, reactantes de inflamación y densidad mineral ósea en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal.

Objetivos específicos

- Determinar el estado clínico, nutricional y sociodemográfico en pacientes pediátricos con EII.
- Medir los niveles séricos de vitamina D en pacientes pediátricos con y sin EII.
- Evaluar los niveles séricos de PCR y VSG en pacientes pediátricos con EII.

- Medir la actividad de la enfermedad mediante índices el índice de actividad colitis ulcerativa pediátrica (PUCAI) e índice de actividad de enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI) en pacientes pediátricos con EII.
- Evaluar la densidad mineral ósea mediante densitometría dual con fuente de rayos X (DXA), niveles séricos de Ca, P, albúmina, fosfatasa alcalina en pacientes pediátricos con EII.
- Comparar la ingesta y niveles de vitamina D en pacientes con EII y en niños sin EII.
- Realizar la correlación entre el nivel sérico de vitamina D con índices de actividad, reactantes de inflamación y densidad mineral ósea en pacientes pediátricos con EII.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Material y métodos: Estudio transversal comparativo

Calculo del tamaño de la muestra: Se incluyeron a todos los pacientes con EII y 11 pacientes sin EII.

Universo de estudio: El universo de estudio fueron todos los pacientes con diagnóstico de EII (11 pacientes) atendidos en el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO, que acepten participar mediante firma de consentimiento y asentimiento.

La muestra del grupo comparativo fue 1:1, incluyéndose 11 pacientes sin EII, sin ninguna patología conocida o postquirúrgicos de apendicitis e hipospadias.

Temporalidad: Julio 2020 a Febrero 2021

Criterios de selección de pacientes con EII

- Criterios de inclusión:
 - ✓ Pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal que acuden al Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
 - ✓ Ambos géneros
 - ✓ Menores de 16 años
- Criterios de no inclusión:

- ✓ Pacientes con EII cuyos padres no dieron su autorización o que los niños no dieron su asentimiento.
- ✓ Pacientes con patologías de alteración del calcio (hipoparatiroidismo, incapacidad para la deambulaci3n y/o postraci3n en cama, osteog3nesis imperfecta, s3ndrome de Fanconi o patolog3a renal).
- ✓ Pacientes con diagn3stico o sospecha de COVID-19
- Criterios de eliminaci3n:
 - ✓ Pacientes con datos incompletos en el expediente cl3nico, que no se presentaron a la toma de muestras de laboratorio, densitometr3a 3sea o a la encuesta de recordatorio de alimentos de 24 horas.

Criterios de selecci3n de pacientes sin EII

- Criterios de inclusi3n:
 - ✓ Pacientes sin EII, sanos o previamente sanos hospitalizados debido a patolog3a quir3rgica no complicada (apendicitis, hipospadias)
 - ✓ Ambos g3neros
 - ✓ Menores de 16 a3os
- Criterios de no inclusi3n:
 - ✓ Pacientes cuyos padres no dieron su autorizaci3n o que los ni3os no dieron su asentimiento.
 - ✓ Pacientes con patolog3as de alteraci3n del calcio (hipoparatiroidismo, incapacidad para la deambulaci3n y/o postraci3n en cama, osteog3nesis imperfecta, s3ndrome de Fanconi o patolog3a renal).
 - ✓ Pacientes con patolog3as gastrointestinales que ocasionaran s3ndrome de malabsorci3n (diarrea persistente, desnutrici3n grave, enfermedad celiaca o s3ndrome de intestino corto).
 - ✓ Pacientes con diagn3stico o sospecha de COVID-19
- Criterios de eliminaci3n:
 - ✓ Pacientes que no se presentaron a la toma de muestras de laboratorio o a la encuesta de alimentos por recordatorio de 24 horas.

Operacionalización de variables:

- Dependientes: Nivel sérico de vitamina D (ng/dL), nivel sérico de calcio (mg/dl), nivel sérico de fósforo (mg/dl), nivel sérico de fosfatasa alcalina (UI/L), nivel sérico de albumina (g/L), densidad mineral ósea (puntuación z), e ingesta de vitamina D (UI).
- Intervinientes: Edad (meses), género (masculino o femenino), peso (kilogramos), talla (metros), IMC (kg/m²), peso/edad (puntuación z), talla/edad (puntuación z), peso/talla (puntuación z), nivel sérico de VSG (mm/h), nivel sérico de PCR (mg/L), valoración de escala de PUCAI (sin actividad, brote leve, brote moderado, brote severo), PCDAI (sin actividad, brote leve, brote moderado o severo) y tiempo de uso de esteroides (meses)
- Independiente: Enfermedad inflamatoria intestinal.

Cuadro de Operacionalización de Variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	PRUEBA ESTADÍSTICA
Edad	Cuantitativa	Continua	Meses	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Mediana y DE
Género	Cualitativa	Nominal	1.Femenino 2.Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer	Frecuencias y porcentajes
Peso	Cuantitativa	Continua	Kilogramos	Cantidad de masa que posee un cuerpo expresada en unidades.	Mediana y rango intercuartílico
Talla	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Estatura de un individuo desde los pies hasta el techo de la bóveda craneal expresada en unidades.	Mediana y rango intercuartílico
IMC	Cuantitativa	Continua	Kilogramos/m ²	Es el índice de peso en relación con la estatura de un individuo.	Mediana, rango intercuartílico

Peso/Edad	Cualitativa	Ordinal	Puntuación z a. Estado nutricio normal 1.99 a 1.99 DE b. Desnutrición moderada: -2 a -3 DE c. Desnutrición severa >-3 DE	Indicador antropométrico obtenido de la medición del peso y del cálculo de la puntuación z con la utilización de un patrón de referencia de acuerdo a la edad y el sexo.	Frecuencias porcentajes	y
Peso/Talla	Cualitativa	Ordinal	Puntuación z a. Estado nutricio normal 1.99 a 1.99 DE b. Desnutrición moderada: -2 a -3 DE c. Desnutrición severa >-3 DE	Indicador antropométrico obtenido de la medición del peso y de la longitud y del cálculo de la puntuación z con la utilización de un patrón de referencia de acuerdo a la edad y el sexo.	Frecuencias porcentajes	y
Talla/Edad	Cuantitativa	Continua	Puntuación z a. Talla normal - 1.99 a 1.99 DE b. Talla baja moderada: -2 a -3 DE	Indicador antropométrico obtenido de la medición de la longitud y del cálculo de la puntuación z con la utilización de un patrón de referencia de acuerdo a la edad y el sexo.	Frecuencias porcentajes	y
Nivel sérico de vitamina D	Cuantitativa	Continua	ng/ml	Vitamina liposoluble imprescindible para la formación de los huesos.	Promedio o mediana, T de Student	
Nivel sérico de vitamina D	Cualitativa	Ordinal	a. Normal (>30 ng/mL) b. Deficiente (20 a 29 ng/mL) c. Insuficiente (<20 ng/mL)	Vitamina liposoluble imprescindible para la formación de los huesos.	Frecuencias porcentajes. Correlación de Spearman	y
Nivel sérico de calcio	Cuantitativo	Continuo	mg/dl	Mineral más abundante que se encuentra en el cuerpo humano.	Promedio o mediana	
Nivel sérico de calcio	Cualitativo	Ordinal	a. Normal 8.5 - 10.2 mg/dL) b. Hipocalcemia < 8.5 mg/dL) Hipercalcemia >10.2 mg/dL)	Mineral más abundante que se encuentra en el cuerpo humano.	Frecuencias porcentajes. Correlación de Spearman	y
Nivel sérico de fósforo	Cuantitativo	Continuo	mg/dl	Es el segundo mineral más abundante en el cuerpo humano, forma parte de los ácidos nucleicos y los huesos.	Promedio o mediana	

Nivel sérico de fósforo	Cualitativo	Ordinal	a. Normal 2.5 – 4.5 mg/dl b. Hipofosfatemia < 2.5 mg/dl c. Hiperfosfatemia >4.5	Es el segundo mineral más abundante en el cuerpo humano, forma parte de los ácidos nucleicos y los huesos.	Frecuencias y porcentajes. Correlación de Spearman
Nivel sérico de fosfatasa alcalina	Cuantitativo	Continuo	UI/L	Enzima que se encuentra principalmente en el hígado, los huesos, los riñones y el aparato digestivo.	Promedio o mediana
Nivel sérico de fosfatasa alcalina	Cualitativo	Ordinal	a. Normal 44-147 UI/L b. Elevada >147 UI/L c. Disminuida <44 UI/L	Enzima que se encuentra principalmente en el hígado, los huesos, los riñones y el aparato digestivo.	Frecuencias y porcentajes. Correlación de Spearman
Nivel sérico de albumina	Cuantitativo	Continuo	g/L	Proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo y es la principal proteína de la sangre.	Promedio o mediana
Nivel sérico de albumina	Cualitativo	Ordinal	a. Normal 3.4-5.4 g/L b. Hipoalbuminemia <3.4 g/L c. Hiperalbuminemia >5.4 g/L	Proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo y es la principal proteína de la sangre.	Frecuencias y porcentajes. Correlación de Spearman
Nivel sérico de VSG	Cuantitativo	Continuo	mm/h	Mide la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos de la sangre en periodo de tiempo.	Promedio ó mediana
Nivel sérico de VSG	Cualitativo	Ordinal	a. Normal 0-10 mm/h b. Elevada >10 mm/h	Mide la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos de la sangre en periodo de tiempo.	Frecuencias y porcentajes. Correlación de Spearman
Nivel sérico de PCR	Cuantitativo	Continuo	mg/L	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.	Promedio o mediana
Nivel sérico de PCR	Cualitativo	Ordinal	a. Normal 0-3 mg/L b. Elevado >3 mg/L	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.	Frecuencias y porcentajes. Correlación de Spearman
Densidad mineral ósea	Cuantitativo	Continuo	Puntuación z	Medida de la cantidad de minerales (por lo general, calcio y fósforo) que contiene cierto volumen de	Mediana y correlación de Spearman

				hueso.	
Densidad mineral ósea	Cualitativo	Ordinal	a. Normal (-0.99 a 0.99 DE) b. Osteopenia (-1 a 2 DE) c. Osteoporosis <-2 DE)	Medida de la cantidad de minerales (por lo general, calcio y fósforo) que contiene cierto volumen de hueso.	Mediana y correlación de Spearman
PUCAI	Cualitativa	Ordinal	a. Sin actividad (<10 puntos) b. Brote leve (10 a 34 puntos) c. Brote moderado (35 a 64 puntos) d. Brote severo (\geq 65)	Índice de actividad pediátrico para colitis ulcerativa	Mediana y rango Frecuencias y porcentajes; correlación de Spearman
PCDAI	Cualitativa	Ordinal	a. Sin actividad (<10 puntos) b. Brote leve (11 a 29 puntos) c. Brote moderado o severo (\geq 30 puntos)	Índice de actividad pediátrico para enfermedad de Crohn	Frecuencias y porcentajes; correlación de Spearman
Tiempo de uso de esteroides	Cuantitativo	Continuo	Meses	Medicamentos utilizados en la EII para inducir la remisión	Mediana y rango intercuartílico
Cantidad de ingesta de vitamina D	Cuantitativo	Continuo	UI/día	Vitamina liposoluble imprescindible para la formación de los huesos que se encuentra en algunos alimentos	Mediana y rango
Cantidad de ingesta de vitamina D	Cualitativo	Ordinal	a. Normal \geq 400 UI/día b. Disminuida \leq 400 UI/día	Vitamina liposoluble imprescindible para la formación de los huesos que se encuentra en algunos alimentos	Frecuencias y porcentajes; correlación de Spearman

Tabla 7. Operacionalización de variables

Desarrollo del estudio y procedimientos

1. Los pacientes fueron consultados al momento de acudir a su cita de control de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. En dicha cita se les solicitó a los padres su consentimiento y a los pacientes su asentimiento para participar en el estudio. En caso de aceptar, se les dió la solicitud de laboratorio y se inició el trámite para realización de densitometría ósea para ser realizada el mismo día.
2. Se solicitó el expediente en el Servicio de Archivo Clínico de los pacientes con EII de nuestro servicio para investigar las características clínicas, sociodemográficas y uso de esteroides.
3. Se evaluó el estado nutricional con medición de peso, talla; estos últimos en una báscula con estadímetro marca seca modelo 769. Con ello se establecerá el IMC, índice peso/edad, talla/edad en pacientes con EII.
4. Se valoró la actividad de la enfermedad mediante PUCAI y PCDAI a la par de la toma de las muestras para determinar niveles de vitamina D y reactantes de inflamación.
5. Se interrogó sobre la ingesta de vitamina D por recordatorio de 24 horas y se utilizó el software Nutrimind donde se ingresaron los alimentos consumidos por el paciente y el programa plasmó la cantidad de ingesta de dicha vitamina.
6. Se obtuvieron 2 muestras de sangre periférica por punción venosa de aproximadamente 3 mL cada una para determinar niveles séricos de vitamina D, calcio, fosforo, fosfatasa alcalina, albúmina, VSG y PCR.
7. Se realizó DXA en un equipo General Electric, modelo Discovery Wi (S/N 85310), el cual cuenta con software pediátrico para valorar la densidad mineral ósea. La radiación que emite el equipo es mínima, aproximadamente de 0.5 kilovolts. Dicho estudio consistió en que el paciente se recostara en una mesa acolchada, mientras un generador de

rayos X se encontraba ubicado debajo del paciente y un dispositivo de imágenes, o detector, se posicionaba arriba. El paciente permaneció inmóvil y se le solicitó que contuviera la respiración por unos segundos mientras se tomó la imagen de rayos X para reducir la posibilidad de que ésta resultara borrosa. El detector pasó lentamente por el área, generando imágenes en un monitor de computadora. El examen de DXA se realizó en 5 minutos y no causó ninguna molestia.

8. El grupo comparativo se conformó por pacientes sin EII o patología digestiva que condicionara malabsorción o alteraciones en el metabolismo del calcio. Niños sin ninguna patología conocida o pacientes posquirúrgicos de apendicitis o hipospadias. Se invitaron a los padres y al paciente a participar. Los pacientes que aceptaron se les tomó una muestra de sangre de 3 mL. Además se les realizó recordatorio de alimentos de 24 horas para determinar la ingesta de vitamina D. En este grupo de pacientes no se realizó densitometría. Se les explicó que serían parte de un grupo comparativo y que se les tomaría una muestra de sangre de 3 mL extra a los estudios a los cuales acude al laboratorio. Además se les realizó recordatorio de alimentos de 24 horas para determinar la ingesta de vitamina D. En este grupo de pacientes no se realizó densitometría.
9. Se registró la información en una hoja de recolección de datos.
10. Se capturó la información en la base de datos en Software Office (Excel) y se utilizará el paquete estadístico SPSS 25.0 para su análisis y finalmente se llevó a cabo el análisis de resultados. Los datos obtenidos fueron resguardados en una computadora portátil con clave, por un tiempo de 5 años y solo los investigadores del estudio tendrán acceso a dicha información.
11. Al concluir el estudio se otorgará y explicará por escrito el resultado al tutor del paciente y en caso de requerirse se realizará suplementación de vitamina D, se dará orientación nutricional y en caso de tener alteraciones óseas severas se enviará al servicio de Reumatología.

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la estadística descriptiva se utilizó media y desviación estándar para variables cuantitativas; para las variables cualitativas frecuencias y porcentajes. En la estadística inferencial se utilizó *t* de Student así como coeficiente de correlación de Spearman en caso de pruebas no paramétricas.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS 25.0

IX. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, con base al artículo 13, en todos los pacientes se respetó su dignidad y fueron protegidos sus derechos y bienestar. Como se menciona en el artículo 14, la investigación se ajustó a los principios científicos y éticos, los beneficios esperados prevalecieron sobre los riesgos. Dentro de los beneficios en los pacientes con EII está valorar el riesgo de fracturas patológicas evaluando los niveles de vitamina D y la densidad mineral ósea. En el grupo comparativo también se valoró el nivel de vitamina D, ya que también puede estar disminuida en pacientes sanos y en caso de estarlo se recomendará suplementación. Los riesgos en los pacientes con EII y en el grupo control fue la presencia de dolor en el sitio de punción al momento de tomar la muestra de sangre y posiblemente la aparición de un moretón que desapareció en algunos días. En los pacientes con EII al realizar la densitometría ósea estuvieron expuestos a radiación, sin embargo se considera mínima sin tener repercusiones a corto o largo plazo.

El estudio se realizó por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad del Hospital de Pediatría de CMNO, el cual cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para garantizar el bienestar del paciente. El protocolo fue sometido a revisión por el Comité de Ética en Investigación 1302 de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO y el Comité Local de Investigación en Salud. De acuerdo al

artículo 16, se protegió la privacidad de los pacientes, asignando un código de números y letras a las muestras de los pacientes que solo el equipo de investigadores conocía y que en caso de publicar los resultados de este estudio, no se identificará al paciente. En base al artículo 17, el estudio se considera una investigación con riesgo mayor que el mínimo para los pacientes con EII, mientras que para los pacientes del grupo comparativo se considera una investigación con riesgo mínimo. Como lo menciona el artículo 21 se realizó un consentimiento informado y se explicó a los padres y al paciente de manera clara y completa la justificación y objetivos del estudio, los procedimientos que se realizaron, las molestias o los riesgos esperados y los beneficios que pueden observarse. Se garantizó recibir respuesta a cualquier pregunta o aclaración acerca de los procedimientos, riesgos y beneficios relacionados con la investigación. Además se les mencionó que tienen la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que ello creara prejuicios para continuar su atención y tratamiento. Al término del estudio se les proporcionará el resultado y se les ofrecerá el tratamiento médico necesario. Los padres o el paciente no tuvieron que realizar ningún tipo de gasto para realizar el estudio, ya que será cubierto por la institución. Con base al artículo 22, el consentimiento informado se formuló por escrito, siendo elaborado por el investigador principal, el cual fue firmado por los padres o tutores de los pacientes, además de dos testigos. Dicho consentimiento fue revisado por el Comité de Ética en Investigación 1302 de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO y el Comité Local de Investigación en Salud.

Los procedimientos se apegaron a las normas de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, además de la Pauta 17 de Las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Relacionado con la Salud con Seres Humanos, ya que se justificó la participación de los pacientes en la investigación, así como los beneficios y riesgos. En todo momento, los padres o tutores permanecieron junto al paciente, incluyendo las mediciones antropométricas, el interrogatorio de alimentos, la toma de muestras de laboratorio y la realización de

densitometría y se les permitió retirar al niño de la investigación si lo consideran conveniente.

X. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

- Materiales: computadora portátil, hojas de recolección de datos, material de papelería que fueron cubiertos por los participantes en el desarrollo del proyecto, además de báscula e insumos de laboratorio. Para la realización de DXA se subrogó dicho estudio. Para el análisis de ingesta de vitamina D por recordatorio de 24 horas se utilizó el software Nutrimind.
- Humanos:
 - Investigador
 - Director de tesis
 - Investigador asociado
 - Asesor metodológico
 - Personal de laboratorio
 - Personal de rayos X
- Financieros:

No se requirió financiamiento extra institucional.

- Infraestructura:

Se cuenta en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente con los insumos de laboratorio para los estudios que de forma rutinaria se realizan a este tipo de pacientes.
- Experiencia del grupo:

Los participantes del proyecto de investigación cuentan con amplia experiencia en la asesoría de proyectos y publicaciones en revistas científicas. El investigador principal es residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

- Tiempo a desarrollarse: Mayo 2019- Febrero 2021

XI. RESULTADOS

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Se realizó un estudio transversal comparativo donde se incluyeron 11 pacientes con EII, el 100% presentaron CU; adicionalmente, un grupo comparativo de 11 pacientes sanos.

El grupo de pacientes con EII, estuvo conformado por 2 preescolares, cuatro escolares y cinco adolescentes, 10 hombres (90.9%) y una mujer (9.1%). La mediana de edad fue de 11.8 años, rango intercuartilico (RIC) 4.9 años, mínimo 2.8, máximo 16 años.

En el grupo comparativo se incluyó a un lactante, seis preescolares y cuatro escolares, 7 hombres (63.6%) y cuatro mujeres (36.4%). La mediana de la edad fue de 5.4 años, (RIC 4.9 años, mínimo 1.3, máximo 10.7 años).

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Se realizó la evaluación del estado nutricional por antropometría al evaluar peso (kg), talla (cm) e IMC (peso en kg/talla²) en el grupo de EII y grupo comparativo; al comparar la mediana de estas variables entre ambos grupos no se encontró diferencia estadística (**Tabla 8**)

Mediciones	Grupo EII		Grupo comparativo		P
	Mediana	(RIC)	Mediana	(RIC)	
Peso (kg)	35	28.5	19	19.1	0.39
Talla (cm)	141	32	109	32	0.08
IMC (kg/m ²)	17.6	4.4	15.9	4.5	0.08

Tabla 8. Mediciones antropométricas de los pacientes con EII y grupo comparativo. Comparación de rangos (prueba U de Mann-Whitney).

El estado nutricional con base a la clasificación de la OMS, en el grupo de pacientes con EII, siete estuvieron eutróficos (63.6%), uno con desnutrición moderada

(9.1%) y tres con desnutrición severa (27.3%). Mientras que en el grupo comparativo, siete estaban eutróficos (63.6%), uno con desnutrición moderada (9.1%), dos con sobrepeso (18.2%) y uno con obesidad (9.1%). En relación a la talla, tres sujetos presentaron talla baja, mientras que no se encontró ninguno en el grupo de niños sanos (**Tabla 9**).

Mediciones	Pacientes con EII				Grupo comparativo			
	<-2 DE		<-3 DE		<-2 DE		<-3 DE	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Talla para la edad	0	0	3	27.3	0	0	0	0
IMC kg/m ²	1	9.1	3	27.3	1	9.1	0	0

Tabla 9. Talla baja y desnutrición de acuerdo a la puntuación z de indicadores antropométricos en pacientes con EII y grupo control.

Variables clínicas

Se realizó la evaluación de la actividad clínica de la enfermedad inflamatoria intestinal a 11 pacientes con CU mediante el PUCAI, mismo que se describe en la siguiente tabla (**Tabla 10**):

	PUCAI	
	n	(%)
Remisión	9	81.8
Actividad leve	2	18.2
Actividad moderada	0	0
Actividad severa	0	0

Tabla 10. Actividad clínica de la EII mediante PUCAI

Nivel sérico e ingesta de vitamina D

El nivel sérico de vitamina D en los pacientes con EII tuvo una mediana de 23.5 ng/mL, con un RIC de 8 (mínimo 9.91, máximo 30.8). En el grupo comparativo la mediana fue mayor, 28.7 ng/ml, RIC de 17.8 (mínimo 28.7, máximo 44.7) (**Tabla 11**). Con base al nivel sérico se clasificó como suficiente, insuficiente o deficiente. (**Tabla 12**).

	Grupo EII		Grupo comparativo		p
	Mediana (ng/mL)	RIC	Mediana (ng/mL)	RIC	
Nivel sérico de vitamina D	23.5	8	28.7	17.8	0.00

Tabla 11. Niveles séricos de vitamina D y comparación entre el grupo con EII y grupo comparativo (prueba exacta de Fisher).

	Grupo EII		Grupo comparativo	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Suficiente	1	9.10	5	45.40
Insuficiente	8	72.70	4	36.40
Deficiente	2	18.20	2	18.20

Tabla 12. Clasificación de niveles séricos de vitamina D en el grupo de EII y grupo comparativo.

La ingesta de vitamina D de acuerdo al recordatorio de alimentos de 24 horas, en los pacientes con EII se reportó con una mediana de 1,457 UI/día, RIC 2,556 (mínimo 57, máximo 3,171. Tres pacientes (27.3%) tuvieron ingesta insuficiente y el resto ingesta suficiente para cubrir los requerimientos nutricionales diarios de vitamina D (600 UI/día con base al Instituto de Medicina de Estados Unidos). En el grupo comparativo la mediana de la ingesta de vitamina D fue de 2,914 UI/día,

RIC 1337 (mínimo 520, máximo 20920). Un paciente (9.1%) tuvo ingesta insuficiente y el resto ingesta suficiente. Al comparar la ingesta de vitamina D en ambos grupos no se encontró diferencia estadística significativa (p 0.08). (**Tabla 13**).

	Grupo EII		Grupo comparativo		p
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Ingesta de vitamina D	1457 UI/día	2556	2914 UI/día	1337	0.08

Tabla 13. Cantidad de ingesta de vitamina D y comparación entre el grupo con EII y grupo comparativo (prueba exacta de Fisher).

Al realizar la correlación de ingesta de vitamina D con niveles séricos de vitamina D tanto en el grupo de pacientes con EII como en el grupo comparativo, este resultado sin significancia estadística. (**Tabla 14**)

	Grupo EII		Grupo comparativo	
	r	p	r	p
Vit. D (ingesta y nivel sérico)	0.42	0.19	-0.31	0.34

Tabla 14. Correlación de la ingesta y niveles sérico de Vitamina D en el grupo de EII y grupo comparativo.

Variabes de laboratorio

En el grupo de pacientes con EII se midieron reactantes de inflamación (PCR y VSG); el valor de la mediana del PCR fue de 0.24 mg/L con RIC 15.8 (mínimo -5, máximo 157.9) y la mediana de VSG se reportó en 16 mm/hr con RIC 17 (mínimo 0, máximo 41). En la **Tabla 15** se describen los porcentajes de pacientes con elevación de ambos reactantes.

	Frecuencia	(%)
PCR		

Normal	7	63.6
Elevada	4	36.4
VSG		
Normal	3	27.3
Elevada	8	72.7

Tabla 15. Frecuencia de PCR y VSG elevados en los pacientes con EII.

Además se midieron los niveles de calcio (mediana 9.6 mg/dl), fósforo (mediana 5.1 mg/dl), albúmina (mediana 4.6 g/L) y fosfatasa alcalina (mediana 197 UI/L), (**Tabla 16**), los cuales intervienen en el metabolismo de la densidad mineral ósea. Dos (18.2%) de los pacientes presentaron hipercalcemia, nueve (81.8%) hiperfosfatemia, uno (9.1%) hipoalbuminemia y nueve (81.8%) elevación de fosfatasa alcalina para la edad. (**Tabla 17**)

Parámetro	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo
Calcio (mg/dL)	9.6	0.7	8.2	10.3
Fósforo (mg/dL)	5.1	1	4.2	5.9
FA (UI/L)	197	73	128	332
Albúmina (g/L)	4.6	1	2.1	4.9

Tabla 16. Mediana, RIC, mínimo y máximo de niveles séricos de Ca, P, FA y albúmina en pacientes con EII.

	Frecuencia	(%)
Calcio		
Normal	9	81.8
Hipercalcemia	2	18.2
Fósforo		
Normal	2	18.2
Hiperfosfatemia	9	81.8
Fosfatasa alcalina		
Normal	1	9.1
Elevada	10	90.9
Albúmina		

Normal	10	90.9
Baja	1	9.1

Tabla 17. Frecuencias y porcentajes de alteraciones encontradas en los niveles séricos de Ca, P, FA y albúmina en pacientes con EII.

Densidad mineral ósea

Se realizó densitometría ósea de columna lumbar a 11 pacientes con EII, de los cuales en 6 (54.5%) resultó anormal, cuatro (36.4%) pacientes presentaron osteopenia y dos (18.2%) osteoporosis. Los resultados por sexo se presentan en la **Tabla 18**.

Sexo	DMO normal (1 DE)		Osteopenia DMO <-1DE		Osteoporosis DMO <-2.5 DE	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Femenino	0	0	0	0	1	9.1
Masculino	5	45.4	4	36.4	1	9.1

Tabla 18. Comparación de la densidad mineral ósea por sexo en pacientes con EII.

Correlación entre tiempo de uso de esteroides con DMO

Al correlacionar el tiempo de uso de esteroides con DMO en los 11 pacientes con EII, el valor de r fue de -0.16 (p=0.73)

Correlación de niveles séricos de vitamina D con grado de actividad, reactantes de inflamación y densidad mineral ósea en pacientes con EII.

No se encontró ninguna correlación con significancia estadística. (**Tabla 19**)

Variable correlacionada	r	p
VSG	-0.53	0.08
PCR	0.26	0.43

PUCAI	0.14	0.68
DMO	0.42	0.19

Tabla 19. Correlación de niveles séricos de vitamina D con VSG, PCR, PUCAI y DMO en pacientes con EII.

XII. DISCUSIÓN

En nuestro estudio los 11 pacientes con EII presentaron CU, con predominio del género masculino (90.9%), coincidiendo con lo descrito en la literatura (6).

En cuanto al estado nutricional, un paciente presentó desnutrición moderada (9.1%) y tres desnutrición severa (27.3%). En relación a la talla, tres sujetos presentaron talla baja, de tal magnitud que la puntuación z se encontraba <-3 DE.

Al evaluar la actividad clínica medida por PUCAI, encontramos que 9 (81.8%) pacientes con CU presentaban remisión de la enfermedad y 2 (18.2%) actividad leve, coincidiendo con el porcentaje de remisión que se logra posterior al tratamiento que describe la literatura.

En la medición de los reactantes de fase aguda, 8 pacientes (72.7%) tuvieron elevación de VSG, mientras que solo 4 (36.4%) tuvieron la PCR elevada; lo cual coincide con lo descrito en la bibliografía, ya que al tener todos los pacientes diagnóstico de CU, la mayoría presentó elevación de VSG. La explicación de que la VSG se encuentre elevada en 8 de 11 (72.7%) pacientes donde el 9 de 11 (81.8%) presenta remisión clínica por la escala de PUCAI se debe a que esta no evalúa la actividad histológica y no fue valorada en nuestro estudio.

En el grupo de pacientes con EII, encontramos a 8 pacientes (72.7%) con insuficiencia y 2 (18.2%) con deficiencia. Al contrastarlo con el grupo comparativo se evidenció diferencia significativa ($p < 0.00$). En cambio en el estudio realizado por Levin *et al* en una cohorte de 78 niños con EII, donde la insuficiencia fue solo del

38%, pero la deficiencia fue similar a nuestro estudio, presentándose en el 19%. (37)

Otro estudio reciente realizado por Chetcutti *et al.* en una cohorte europea de 238 pacientes adultos con EII donde encontró resultados muy diferentes a los de nosotros, ya que solo el 20% de los pacientes tuvieron insuficiencia y el 58.6% presentó deficiencia. (37)

Nuestros resultados los podemos comparar con una tesis de posgrado del Hospital Infantil de México (2019) donde estudiaron 20 niños con EII; este equipo de gastroenterólogos pediatras encontró que 13 (65%) presentaron insuficiencia y 3 (15%) deficiencia, resultados muy parecidos a los reportados por nuestro estudio. (56)

En cuanto a la ingesta de vitamina D que se planteó al inicio del estudio valorarse con recordatorio de alimentos de 24 horas, finalmente se abordó con frecuencia de alimentos en una semana, debido a que la mayoría de los pacientes presentó poca o nula ingesta de los alimentos encuestados en un solo día. En los pacientes con EII se encontraron tres (27.2%) con ingesta insuficiente y solo uno (9.1%) en el grupo comparativo, el resto con ingesta normal. En contraste en una encuesta nutricional donde se estudiaron 126 pacientes adultos con EII, se encontró un consumo inadecuado de vitamina D en el 36% y niveles subóptimos en el 18% de los pacientes. (36)

En el grupo comparativo, 6 niños (54.6%) tuvieron alteraciones de niveles séricos de vitamina D. Este porcentaje fue mayor que lo reportado en ENSANUT donde el 39% de los niños sanos tuvieron deficiencia o insuficiencia. (22) A pesar de que 10 de nuestros pacientes sanos (90.1%) ingirieron cantidad suficiente de dicha vitamina, podemos inferir que existen otras causas de esta alteración, entre ellas el estado nutricional y la poca exposición solar.

En nuestro trabajo al realizar la correlación de ingesta de vitamina D con niveles séricos de la misma tanto en el grupo de pacientes como en el grupo comparativo, esta resultado sin significancia estadística.

Estos resultados son contradictorios ya que 8 (72.7%) pacientes con EII presentan una ingesta adecuada de vitamina D y a pesar de ello, 10 (90.9%) presentan deficiencia o insuficiencia de niveles séricos de vitamina D. Los investigadores del presente estudio especulamos que la insuficiencia y deficiencia de la vitamina D en nuestros pacientes con EII se debe a malabsorción intestinal por inflamación, ampliamente descrita en esta enfermedad, además de que los pacientes no se encontraban con suplementación ni asesoría nutricional para cubrir los requerimientos diarios de la vitamina D. Por otra parte, la exposición solar no fue evaluada en el presente estudio, situación que representa un sesgo ya que es probable que la enfermedad por si misma, reduzca la actividad física al aire libre.

En cuanto a la DMO en nuestros resultados encontramos 4 (36.4%) de los pacientes con EII tuvieron osteopenia y 2 (18.2%) osteoporosis. Estos resultados son parecidos a la literatura mundial, ya que Nobile *et al* examinó a 216 pacientes pediátricos y adultos jóvenes y el 39.5% reportó alteración de la DMO (55).

En un estudio realizado en nuestro hospital por Ballinas *et al* encontró 15.4% de los pacientes con osteopenia y el mismo porcentaje con osteoporosis, (54) coincidiendo el porcentaje de osteoporosis con el de nuestro estudio, sin embargo nosotros encontramos mayor número de pacientes con osteopenia.

La osteopenia y osteoporosis en pacientes pediátricos con EII representan un problema grave por el riesgo de sufrir fracturas patológicas 1.5 veces mayor al compararlos con sujetos sanos; dentro de nuestros resultados se encuentran dos pacientes con < -5 DE y en éstos últimos el riesgo de fracturas incrementa 4-5, por lo que no se descarta la posibilidad de iniciar administración de bifosfonatos.

El presente estudio no encontró una correlación positiva entre el tiempo de uso de esteroides y alteraciones en la densidad mineral ósea, en comparación a lo descrito por Domenech *et al* donde menciona que en población adulta hasta el 50% de los pacientes que recibieron terapia crónica con esteroides desarrollaron osteopenia u osteoporosis. (44) Esto es muy seguramente por el número reducido de pacientes que integran el estudio.

XIII. CONCLUSIONES

1. El grupo etario principal fue el de adolescentes con predominancia del sexo masculino en pacientes con EII.
2. Los reactantes de inflamación se encontraron elevados, principalmente la VSG en 8 pacientes (72.7%), lo que puede ser secundario a actividad histológica.
3. Los niveles séricos de vitamina D en el grupo de EII estuvieron más afectados con significancia estadística en comparación con el grupo comparativo.
4. La ingesta de la vitamina D fue suficiente en la mayoría de los sujetos en ambos grupos. Por lo tanto, la deficiencia e insuficiencia de vitamina D no puede ser explicada por una baja ingesta de la misma, situación que puede ser atribuible a otros factores como inflamación intestinal crónica o poca exposición solar, parámetros que no fueron medidos en el presente estudio.
5. La densidad mineral ósea estuvo afectada en >50% de los pacientes con CU, cuatro (36.4%) presentaron osteopenia y dos (18.2%) osteoporosis, considerándose un factor de riesgo para desarrollar fracturas patológicas.

XIV. IMPLICACIONES

La evaluación de la ingesta de vitamina D, niveles séricos de la misma y la realización de densitometría ósea, deberán ser utilizados de forma sistemática en nuestra Unidad en la evaluación de pacientes con EII.

El equipo médico que participa en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con EII debe ser multidisciplinario; incluyendo un licenciado en nutrición.

Sin duda el uso limitado de esteroides, control de la actividad histológica, medidas higiénico-dietéticas y suplementación de vitamina D impactarán favorablemente en la salud ósea de los niños con EII.

Dentro del tratamiento de los pacientes con EII se debe incluir educación a los padres acerca de una adecuada alimentación y exposición solar diaria.

Este trabajo abre la posibilidad a más estudios en esta línea de investigación.

XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez Sánchez C, Marin-Jiménez I, Tolín Hernani M, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría. España: Ergon; 2013.
2. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, Martin de Carpi J, Bronsky J. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care—An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(2):257-291.
3. Birimberg-Schwartz L, Zucker DM, Amichary A, Cucchiara S, Cameron FL et al. Development and validation of diagnostic criteria for IBD subtypes with an emphasis on IBD-Unclassified in children: a multicenter study from the Pediatric IBP Porto group of ESPGAN. *JCC* 2017
4. González Y M, Ossa JC, Alliende G F, Canales R P, Cofre D C, Faúndez R, et al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pediatría (EII): revisión. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2018;48(3):226-241
5. Parambir S, Dulai, Siddharth S, Niels Vande C, Brigid S et al. Should we divide Crohn's Disease into ileum-dominant and isolated colonic diseases?. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17 (13): 2634-2643
6. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Rusell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(3):340-61.
7. Vicentín R, Wagener M, Pais AB, Contreras M, Orsi M. Registro prospectivo durante 1 año de enfermedad inflamatoria intestinal en población pediátrica argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(6):533-540.
8. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, Bozada-Gutiérrez KE, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide

- cohort study in a period of 15 years (2000–2017). *Medicine*. 2019;98(27):1-10.
9. Ashton JJ, Ennis S, Beattie RM. Early-onset paediatric inflammatory bowel disease. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(2):147-158.
 10. Huber S. *New Insights into Inflammatory Bowel Disease*. Croacia: InTech; 2016.
 11. Turner D, Hyams J, Markowitz, Lerer T, Mack DR et al. Appraisal of the Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(8): 1218-1223.
 12. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(1):15-29.
 13. Martínez Gómez MJ. Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. *Pediatr Integral*. 2015;19(2):119-126.
 14. Mahid SS, Muhall AM, Gholson RD, Eichenberger MR, Galandiuk S. Inflammatory bowel disease and African Americans: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(7):960-7
 15. Müller KE, Lakatos PL, Kovacs JB, Arato A, Varkonyi A et al. Baseline characteristics and disease phenotype in inflammatory bowel disease results of a paediatric IBD cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(1):50-55.
 16. Kerur B, Litman HJ, Bender Stern J, Weber S, Lightdale JR. Correlacion of endoscopic disease severity with pediatric ulcerative colitis activity index score in children and Young adults with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23(18): 3322-3329.
 17. Lobatón T, Bessissow T, Ruíz-Cerulla A, De Hertogh G, Bisschops R et al. Prognostic value of histological activity in patients with ulcerative colitis in Deep remission: A prospective multicenter study. *United European Gastroenterology Journal* 2017; 6(5): 765-772.
 18. Fabian O, Hradsky O, Potuznikova K, Kalfusova A, Krskova L et al. Low predictive value of histopathological scoring system for complications

- development in children with Crohns disease. *Research and Practice* 2017; 353-358
19. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2007; 30(3): 117-129.
 20. Barreiro de Acosta M, Macías García F. Proteína C reactiva: valor en la enfermedad inflamatoria intestinal. *GH continuada.* 2007;6(4):188-191.
 21. Gallego-González D, Mejía-Mesa S, Martínez-Sánchez L, Rendón-Diez M. Hipovitaminosis D: una visión desde la clínica y la biología molecular. *Revista Médicas UIS.* 2017; 30 (1): 45-56.
 22. Flores M, Sánchez-Romero LM, Macías N, Lozada A, Díaz E, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Instituto Nacional de Salud Pública, 2011.
 23. Del Pinto R, Pietropaoli D, Krishna Chandar A, Ferri C, Cominelli F. Association between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 21(11): 2708-2717.
 24. Battault S, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *Eur J Nutr.* 2013; 52(2):429-41.
 25. Koido S, Ohkusa T, Saito H, Yokoyama T, Shibuya T, Sakamoto N. Seasonal variations in the onset of ulcerative colitis in Japan. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(47): 9063-9068.
 26. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamina D insufficiency. *N Engl J Med.* 2011; 364(3): 248-254.
 27. Lu C, Yang J, Yu W, Li D, Xiang Z, Lin Y. Association between 25(OH)D Level, Ultraviolet Exposure, Geographical Location, and Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One.* 2015; 10(7) 1-16.

28. Zuluaga Espinosa NA, Alfaro Velásquez JM, Balthazar González V, Jiménez Blanco KE, Campuzano Maya G. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Medicina & Laboratorio*. 2011; 17:211-246.
29. Valero Zanuy MA, Hawkins Carranza F. Metabolismo, fuentes exógenas y endógenas de vitamina D. *Reemo*. 2007;16(4):63-70
30. Palmer MT, Weaver CT. Linking Vitamin D Deficiency to Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(10): 2245-2256.
31. López-González D, Méndez-Sánchez L, Guagnelli MA, Clark P. Deficiencia de vitamina D en la edad pediátrica. Una oportunidad de prevención. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2015; 72(4):225-234.
32. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39(2): 125-36.
33. Pappa HM, Langereis EJ, Grand RJ, Gordon CM. Prevalence and risk factors for hypovitaminosis D in young patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 361–4.
34. Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, Chen J, James J. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Experimental Biology and Medicine*. 2014; 239(11):1524-30.
35. Veit LE, Maranda L, Udoka Nwosu B. The nondietary determinants of vitamin D status in pediatric inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2015; 31: 994-999
36. Tajika M, Matsuura A, Nakamura T, Suzuki T, Sawaki A, Kato T, et al. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with Crohn's disease. *J gastroenterol*. 2004; 39(6): 527-533.
37. Chetcuti Zammit S, Ellul P, Girardin G, Valpiani D, Nielsen KR, Olsen J, et al. Vitamin D deficiency in a European inflammatory bowel disease inception cohort: an Epi-IBD study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 30(11): 1297-1303.
38. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cai T, Cheng SC, Savova G, et al. Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with

- reduced risk of surgery in Crohns disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(9): 1921-1927.
39. Laakso S, Valta H, Verkasalo M, Toiviainen-Salo S, Viljakainen H, Makitie O. Impaired bone health in inflammatory bowel disease: a case- control study in 80 pediatric patients. *Calcif Tissue Int* 2012; 91: 121–30.
 40. Alkhouri RH, Hashmi H, Baker RD, Gelfond D, Baker SS. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 89–92.
 41. Ham M, Longhi MS, Lahiff C, Cheifetz A, Robson S et al. Vitamin D Levels in Adults with Crohn’s Disease Are Responsive to Disease Activity and Treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 20(5):856-860
 42. Pappa HM, Mitchell PD, Jiang H, Kassiff S, Filip-Dhima R, DiFabio D. Treatment of Vitamin D Insufficiency in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Clinical Trial Comparing Three Regimens. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2134-2142.
 43. Simek RZ, Prince J, Syed S, Sauer CG, Martineau B, Hofmekler T, et al. A pilot study evaluating efficacy of two dosing regimens for repletion of hypovitaminosis d in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition*. Author Manuscript. 2017; 62 (2): 252-258.
 44. Domenech E, García-Planella E. Osteoporosis en la enfermedad inflamatoria intestinal. *GH continuada*. 2005; 4(6): 289-292.
 45. Andrade Lima C, Castro Lyra A, Rocha R, Oliveira Santana G. Risk factors for osteoporosis in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015; 6(4): 210-218.
 46. Teitelbaum JE. Growth failure and poor weight gain in children with inflammatory bowel disease. *Uptodate*. 2019.
 47. Pappa H, Thayu M, Sylvester F, Leonard M, Zemel B, Gordon C. Skeletal Health of Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53: 11–25.
 48. Katz S, Weirnerman S. Osteoporosis and Gastrointestinal Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010; 6(8): 506-517

49. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med.* 2009; 122(7): 599-604.
50. Rosen HN. Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease. *Uptodate.* 2019
51. Clark EM, Ness AR, Bishop NJ, Tobias JH. Association between bone mass and fractures in children: A prospectiv cohort study. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(9): 1489-1495.
52. Kappelman MD, Galanko JA, Porter CQ, Sandler RS. The risk of diagnosed fractures in children with inflammatory bowel diseases. *Author Manuscript.* 2011; 17(5): 1125–1130.
53. Bachrach LK, Gordon CM. Bone Densitometry in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2016; 138(4).
54. Ballinas Zapata AM. Densidad mineral ósea, crecimiento y estado nutricio en niños y en adolescentes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Tesis UNAM* 2013: 1-59
55. Sgambato D, Gimigliano F, De Musis C, Moretti A, Toro Giuseppe. Bone alterations in inflammatory bowel diseases. *World J Clin Cases* 2019; 7(15):1908-1925
56. Pereira Angulo JS. Niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal. *Tesis UNAM* 2018.

XVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Cronograma de Actividades					
Mes	Mayo 2019-Marzo 2020	Abril -Julio 2020	Agosto-Diciembre 2020	Enero 2021	Febrero 2021
Elaboración del protocolo	X				
Presentación al comité de investigación		X			
Recolección y captura de datos			X		
Análisis de información				X	
Conclusiones				X	
Presentación de resultados y conclusiones				X	
Examen de tesis					X
Entrega de material					X

XVII. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

Número:					
Sexo	Femenino	Masculino			
Antecedentes					
Diagnóstico					
Edad al momento del diagnóstico					
Tiempo de uso de esteroide					
Fracturas	No		Sí		
Datos clínicos					
Peso					
Talla					
IMC					
Estado nutricional	Normal	Desnutrición moderada	Desnutrición severa	Sobrepeso	Obesidad
PUCAI					
PCDAI					
Laboratorio					
Calcio	Fósforo	FA	Albúmina	Parato-hormona	Vitamina D
DXA	Normal		Osteopenia		Osteoporosis
Ingesta de Vitamina D (UI/día)					

Anexo 2. Cuestionario de consumo de vitamina D en los alimentos

Número:	Veces por día					Cantidad	Total
	<1	1	2	3	4		
Leche							
Lácteos: quesos, yogurt, danonino							
Pescado, atún y sardina							
Cereales de caja, productos de maíz, arroz, donas, churros, barritas, galletas							
Bebidas a base de leche (atoles)							
Postres a base de leche: flan, gelatina, pay, helados, paletas, pastel							
Antojitos a base de maíz: tortas, hamburguesas, hot dog							
Crema, mayonesa, margarina, mantequilla, manteca, longaniza							
Otros: frijoles refritos, crema de verduras							

Anexo 3. Consentimiento informado

Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(Pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal)

Carta de Consentimiento Informado para Participación en Protocolos de Investigación

“Determinación de niveles séricos de vitamina D, índices de actividad, reactantes de inflamación y densidad mineral ósea en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal”

Guadalajara, Jalisco, México; a ____ de _____ del 2020

Número de registro: _____

Nombre del paciente: _____

NSS: _____

Justificación y objetivo del estudio: En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal la salud de los huesos se puede afectar por inflamación, desnutrición así como por el uso prolongado de medicamentos como son los esteroides (medicamentos muy potentes para controlar la inflamación). En esta enfermedad, la vitamina D suele estar disminuida lo que ocasiona que los huesos se vuelvan débiles o frágiles y en ocasiones se puedan romper (fracturas).

El objetivo del presente estudio es evaluar la salud de los huesos al medir los niveles de vitamina D en la sangre, así como varios componentes que se elevan en ella cuando hay inflamación del intestino; también se investigará la cantidad de vitamina D y calcio que ingresa en forma de alimentos al cuerpo de mi hijo (a) mediante un cuestionario. Además, se realizará una densitometría ósea que es un estudio similar a la toma de una placa de rayos X, donde estudiaremos la composición del hueso (densidad mineral ósea).

Se me ha explicado de manera clara, con palabras entendibles, hasta satisfacer mi deseo de información, el motivo para la realización de este estudio y que la participación de mi hijo (a) implica lo siguiente:

Si autorizo, le realizarán a mi hijo (a) lo siguiente:

1. Medir el peso y la talla de mi hijo (a).
2. Realizar la revisión del expediente clínico de mi hijo (a); de este se tomarán datos clínicos de la enfermedad que presenta y se me explicó que en todo momento se respetará la confidencialidad y privacidad de la

información que obtengan de el (ella).

3. Preguntar sobre los alimentos ingeridos durante las últimas 24 horas de mi hijo (a) para evaluar la ingestión de vitamina D por un método conocido como ingesta de alimentos por recordatorio de 24 horas.
4. Tomar una muestra de sangre periférica de mi hijo (a) por punción venosa, la cual se colocará en dos tubos, cada muestra será de 3 mL aproximadamente, equivalente a una cucharada cafetera (total 6 mL / dos cucharadas cafeteras) para medir los niveles de vitamina D y elementos en la sangre que participan en la respuesta de la inflamación.
5. Realizar una densitometría ósea que consiste en que mi hijo (a) se recueste en una mesa acolchada, mientras un aparato similar al de rayos X analiza la composición de sus huesos, el cual genera imágenes en un monitor de computadora. El examen dura aproximadamente 5 minutos. Este estudio se realizará en una instalación fuera del Hospital de Pediatría y la dirección, fecha y hora del estudio se le entregará previo a la realización del mismo; este tipo de estudios se conocen como “subrogados”, toda vez que el Instituto Mexicano del Seguro Social realiza un contrato y paga a un “tercero” para brindar algún estudio diagnóstico o servicio.

Posibles riesgos y molestias: Se me ha informado que la obtención de la muestra de sangre es a través de la punción o “piquete” en una vena del brazo y que en ocasiones puede causar alguna molestia como, por ejemplo, dolor al momento del piquete de la aguja y la posibilidad de la formación de un moretón o de una bolita que le cause molestias a mi hijo (a) por uno a 2 días. La realización de densitometría no causa ninguna molestia y no ocasiona complicaciones a largo plazo, ya que la radiación es mínima.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Se me ha explicado que no recibiré remuneración económica ni material por la participación de mi hijo (a) en este estudio. Sin embargo, puedo conocer el resultado de los análisis realizados en la consulta subsecuente a la que acuda mi hijo (a).

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Se me explicó que recibiré información por parte del equipo de investigación sobre los resultados obtenidos, así como las implicaciones que esto pudiera tener en la salud de mi hijo (a). En caso de tener niveles bajos de vitamina D se me informó que se le indicará a mi hijo (a) suplementación con dicha vitamina D y calcio en caso de tener afectación en los huesos ó presentar deficiencia o insuficiencia de vitamina D en la sangre.

Participación o retiro: Se me explicó que la participación de mi hija (o) en este estudio es completamente voluntaria. Si decido no autorizar su participación, esto no afectará su relación con el IMSS ni su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que ya recibe; en todo momento del estudio, conservaré el derecho de retirar a mi hija (o) del estudio si lo considero conveniente.

Privacidad y confidencialidad: Se me explicó que los resultados serán estrictamente confidenciales donde se guardará la privacidad de todos los datos recolectados de mi hijo (a) durante y posterior a la realización del estudio. Para ello se asignará un código de números y letras a las muestras de mi hijo (a) que solo el equipo de investigadores

conocerá y que en caso de publicar los resultados de este estudio se comprometen a no identificar a mi hijo (a) así como a mantener la confidencialidad y respeto.

Beneficios al término del estudio: Se me ha informado que puedo conocer los resultados de los análisis de sangre realizados en mi hija (o). Si bien, mi hija (o) puede no resultar beneficiada (o) directamente de este estudio, los resultados podrían ayudar a los médicos a conocer algunos factores que se relacionan con esta enfermedad intestinal, apoyando futuras investigaciones para mejorar las estrategias diagnósticas.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio puede dirigirse con el investigador clínico responsable Dra. Yolanda Alicia Castillo de León, UMAE Hospital de Pediatría al teléfono: (33) 3617 0060 extensión 31 727, horario 7:30 - 14:00 horas. Con el investigador asociado Dr. Sergio Pacheco Sotelo, UMAE Hospital Pediatría con Teléfono: (33) 3617 0060 Extensión 32629, horario 7:30 - 15:30 horas y con la investigadora principal la Dra. Jaquelina Cisneros Gallardo, médico residente de la Especialidad de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría al teléfono (33) 36170060, ext 31727 y 31728, horario 8:00- 14:00 horas.

En caso de dudas o aclaraciones sobre los derechos como participante pueden llamar a: Comisión de Ética de Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS. Avenida Cuauhtémoc 330, 4° piso, Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. Ciudad de México, C.P. 06720. Teléfono (55) 56276900 ext. 21230, correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com.

Declaración de consentimiento informado: 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 ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas se contestaron a mi satisfacción. Manifiesto que la participación en este estudio es voluntaria y sin ninguna presión,

Asentimiento: Si mi hijo (a) es mayor de 8 años, reconozco que ha sido informado (a) en que consiste su participación en el estudio (toma de muestra sanguínea, encuesta por recordatorio de 24 horas así como la toma de densitometría ósea) con palabras entendibles y claras; él o ella está de acuerdo en participar.

Por lo tanto, yo _____, al firmar este formato estoy de acuerdo en que mi hijo (a) participe en la investigación que aquí se describe.

Sí acepto

No acepto

Nombre y firma de ambos padres, tutores o
representante legal

Testigo 1

Nombre de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Anexo 4. Consentimiento informado de grupo comparativo

Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (Grupo comparativo)

Carta de Consentimiento Informado para Participación en Protocolos de Investigación

“Determinación de niveles séricos de vitamina D, índices de actividad, reactantes de inflamación y densidad mineral ósea en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal”

Guadalajara, Jalisco, México; a ___ de _____ del 2020

Número de registro: _____

Nombre del paciente: _____

NSS: _____

Justificación y objetivo del estudio: En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal la salud de los huesos se puede afectar por inflamación, desnutrición así como por el uso prolongado de medicamentos como son los esteroides (medicamentos muy potentes para controlar la inflamación). En ésta enfermedad, la vitamina D suele estar disminuida lo que ocasiona que los huesos se vuelvan débiles o frágiles y en ocasiones se puedan romper (fracturas).

La deficiencia de vitamina D no solo se presenta en niños enfermos, también se puede observar en niños sanos. Por tal motivo se me invitó a participar en este estudio como parte de un grupo de pacientes llamados “comparativos o de referencia”.

El objetivo del presente estudio es evaluar la salud de los huesos al medir los niveles de vitamina D en la sangre, así como varios componentes que se elevan en ella cuando hay inflamación del intestino; también se investigará la cantidad de vitamina D y calcio que ingresa en forma de alimentos al cuerpo de mi hijo (a) mediante un cuestionario. Además, se realizará una densitometría ósea que es un estudio similar a la toma de una placa de rayos X, donde estudiaremos la composición del hueso (densidad mineral ósea).

En los pacientes del grupo sin enfermedad inflamatoria intestinal, solo realizaremos un interrogatorio de los alimentos que han consumido en las últimas 24 horas y mediremos los niveles de vitamina D en la sangre. En ellos no se les realizará densitometría ósea.

Se me ha explicado de manera clara, con palabras entendibles, hasta satisfacer mi deseo de información, el motivo para la realización de este estudio y que la participación de mi hijo (a) implica lo siguiente:

Si autorizo, que le realicen a mi hijo (a) lo siguiente:

1. Preguntar sobre los alimentos ingeridos durante las últimas 24 horas de mi hijo (a) para evaluar la ingestión de vitamina D por un método conocido como ingesta de alimentos por recordatorio de 24 horas.
2. Tomar una muestra de sangre periférica de mi hijo (a) por punción venosa, la cual se colocará en un tubo, cada muestra será de 3 mL aproximadamente, equivalente a una cucharada cafetera para medir los niveles de vitamina D.

Posibles riesgos y molestias: Se me ha informado que la obtención de la muestra de sangre es a través de la punción o “piquete” en una vena del brazo y que en ocasiones puede causar alguna molestia como, por ejemplo, dolor al momento del piquete de la aguja y la posibilidad de la formación de un moretón o de una bolita que le cause molestias a mi hijo (a) por uno a 2 días.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Se me ha explicado que no recibiré remuneración económica ni material por la participación de mi hijo (a) en este estudio. Sin embargo, puedo conocer el resultado de los análisis realizados en la consulta subsecuente a la que acuda mi hijo (a).

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Se me explicó que recibiré información por parte del equipo de investigación sobre los resultados obtenidos, así como las implicaciones que esto pudiera tener en la salud de mi hijo (a). En caso de tener niveles bajos de vitamina D se me informó que se le indicará a mi hijo (a) suplementación con dicha vitamina D.

Participación o retiro: Se me explicó que la participación de mi hija (o) en este estudio es completamente voluntaria. Si decido no autorizar su participación, esto no afectará su relación con el IMSS ni su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que ya recibe; en todo momento del estudio, conservaré el derecho de retirar a mi hija (o) del estudio si lo considero conveniente.

Privacidad y confidencialidad: Se me explicó que los resultados serán estrictamente confidenciales donde se guardará la privacidad de todos los datos recolectados de mi hijo (a) durante y posterior a la realización del estudio. Para ello se asignará un código de números y letras a las muestras de mi hijo (a) que solo el equipo de investigadores conocerá y que en caso de publicar los resultados de este estudio se comprometen a no identificar a mi hijo (a) así como a mantener la confidencialidad y respeto.

Beneficios al término del estudio: Se me ha informado que puedo conocer los resultados de los análisis de sangre realizados en mi hija (o). Si bien, mi hija (o) puede no resultar beneficiada (o) directamente de este estudio, los resultados podrían ayudar a los médicos a conocer algunos factores que se relacionan con esta enfermedad intestinal, apoyando futuras investigaciones para mejorar las estrategias diagnósticas.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio puede dirigirse con el investigador clínico responsable Dra.

Yolanda Alicia Castillo de León, UMAE Hospital de Pediatría al teléfono: (33) 3617 0060 extensión 31 727, horario 7:30 - 14:00 horas. Con el investigador asociado Dr. Sergio Pacheco Sotelo, UMAE Hospital Pediatría con Teléfono: (33) 3617 0060 Extensión 32629, horario 7:30 - 15:30 horas y con la investigadora principal la Dra. Jaquelina Cisneros Gallardo, médico residente de la Especialidad de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría al teléfono (33) 36170060, ext 31727 y 31728, horario 8:00- 14:00 horas.

En caso de dudas o aclaraciones sobre los derechos como participante pueden llamar a: Comisión de Ética de Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS. Avenida Cuauhtémoc 330, 4° piso, Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. Ciudad de México, C.P. 06720. Teléfono (55) 56276900 ext. 21230, correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com.

Declaración de consentimiento informado: 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 ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas se contestaron a mi satisfacción. Manifiesto que la participación en este estudio es voluntaria y sin ninguna presión,

Asentimiento: Si mi hijo (a) es mayor de 8 años, reconozco que ha sido informado (a) en que consiste su participación en el estudio (toma de muestra sanguínea, encuesta por recordatorio de 24 horas) con palabras entendibles y claras; él o ella está de acuerdo en participar.

Por lo tanto, yo _____, al firmar este formato estoy de acuerdo en que mi hijo (a) participe en la investigación que aquí se describe.

Sí acepto

No acepto

Nombre y firma de ambos padres, tutores o representante legal

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Anexo 5. Carta de confidencialidad



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Guadalajara, Jalisco a 08 de Abril del 2020

La Dra. Yolanda Alicia Castillo de León (Investigador responsable) del proyecto titulado "Determinación de niveles séricos de vitamina D, índices de actividad, reactivos de inflamación y densidad mineral ósea en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal" con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

Dr. Yolanda Alicia Castillo de León

Nombre y Firma