

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

**PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y SU RELACION CON
ELEVACIÓN DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS (IL1 e IL 6) EN DONADORES DE
SANGRE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI.**

TESIS QUE PRESENTA
LUIS FERNANDO ZAVALA JONGUITUD

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

ASESOR: DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



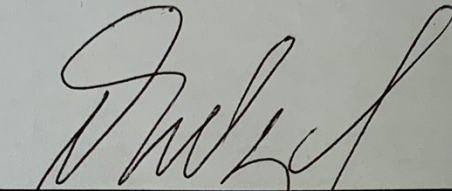
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

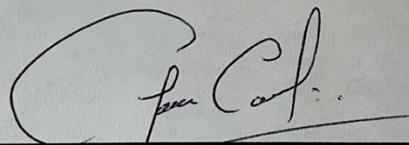
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

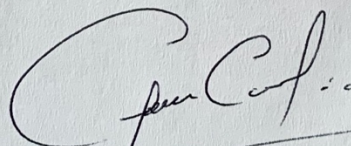
**PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y SU RELACION CON
ELEVACIÓN DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS (IL1 e IL 6) EN DONADORES DE
SANGRE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI.**



Dra. Victoria Mendoza Zubieta
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dr. Juan Carlos Anda Garay
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna
UMAE Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dr. Juan Carlos Anda Garay
Asesor Clínico y Metodológico
UMAE Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA **Viernes, 15 de mayo de 2020**

Dr. Juan Carlos Anda Garay

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y SU RELACION CON ELEVACIÓN DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS (IL1 e IL 6) EN DONADORES DE SANGRE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-055

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS

A mis papás, Leticia y Luis Fernando, sin quienes simplemente yo no existiría. Me han dado siempre un poco más de lo posible, y me inculcaron la responsabilidad como uno de los pilares de la vida. A mis abuelos, María José y Leonides, que me han dado amor y respaldo una y otra y otra y otra vez. Gracias infinitas.

A Carla, quien me acompañó desde el inicio de este viaje y lo cursó conmigo, me apoyó ciegamente desde el inicio, estuvo siempre de manera incondicional en todas las dimensiones de la vida y, sobretodo, porque me recordó el *porqué*.

A Juan Carlos, que siempre a la distancia sabe hacerse presente. A Imelda, Iliana, Andrea y Jesús, quienes invariablemente han tenido para mí una sonrisa y un abrazo. A mis tíos y tías, por su cercanía y cuidado.

A los maestros, que nos enseñan el camino y nos inspiran; especialmente a aquellos que además tuvieron además la gentileza de brindarme su amistad y cercanía: Dr. Anda, Dr. Flores, Dr. Malagón, Dr. Contreras.

A los compañeros, especialmente a aquellos que se hicieron amigos, por haber aligerado el peso, enseñarme y ayudarme siempre, en especial en momentos de más necesidad, incluso sin que yo lo pidiera.

A todos ellos y más, gracias por allanarme el camino y por impulsarme de mil maneras distintas.

ÍNDICE

| | |
|-------------------------------------|----|
| RESUMEN | 6 |
| DATOS DE LA TESIS | 8 |
| MARCO TEÓRICO | 9 |
| JUSTIFICACIÓN | 15 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 16 |
| OBJETIVOS | 17 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 18 |
| Diseño del estudio | 18 |
| Universo de estudio | 18 |
| Variables | 18 |
| Selección de muestra | 20 |
| Criterios de selección | 21 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 23 |
| RECURSOS FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD | 24 |
| CONSIDERACIONES ÉTICAS | 25 |
| RESULTADOS | 26 |
| DISCUSIÓN Y ANÁLISIS | 28 |
| CONCLUSIONES | 29 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 31 |
| ANEXOS | 34 |

PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y SU RELACION CON NIVELES PLASMÁTICOS DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS (IL1 e IL 6) EN DONADORES DE SANGRE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

RESUMEN

ANTECEDENTES:

La vitamina D es una sustancia que clásicamente se ha considerado solo como parte del sistema de la homeostasis del calcio, el fósforo y la salud ósea. Sin embargo, en fechas recientes se ha descubierto su papel como hormona esteroidea, y se tienen identificados más de 900 genes sobre los que ejerce un efecto regulador. De particular interés para el presente trabajo es el papel que juega la vitamina D en el sistema inmune, con un efecto inmunomodulador, y que parece disminuir la respuesta inflamatoria crónica que resulta deletérea.

Dada la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población general, conocer el comportamiento de los niveles de vitamina D y su relación con la respuesta inflamatoria abre la oportunidad de mejorar el manejo integral de los pacientes.

OBJETIVOS:

Objetivo primario: Determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en donadores de sangre del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivo secundario: establecer la relación de deficiencia de vitamina D con niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias (IL-1 e IL-6) en donadores de sangre del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio observacional, transversal y analítico. Efectuado en donadores y donadoras de sangre que acudieron voluntariamente al Banco de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se efectuó en un periodo de tiempo de abril a agosto del 2020. Se seleccionaron pacientes que acudieron a donar sangre y se les informó del protocolo de estudio. Posteriormente, previa firma de consentimiento informado, se realizó el registro de los datos personales y epidemiológicos de las personas. Las muestras sanguíneas se obtuvieron del sistema de extracción que se utiliza en el banco de sangre para realizar las

pruebas de tamizaje, es decir, no puncionamos al paciente de forma extra. A la muestra sanguínea se le determinarán niveles séricos de vitamina D (25-hidroxicolecalciferol), IL-1 e IL-6 en el laboratorio central del Hospital de Especialidades.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se determinó cálculo de tamaño de fórmula por diferencia de proporciones. La estadística descriptiva se describe frecuencias y proporciones para variables cualitativas. A las variables cuantitativas se les aplicaron pruebas de normalidad, con base en ello, se expresan en medias y desviación estandar los datos cuantitativos con distribución normal, en caso contrario mediana y rangos. Dicotomizaremos niveles de vitamina D con los niveles de interleucinas, mediante tablas 2x2, realizaremos analisis de diferencias significativas mediante Chi 2 y determinación de OR. Asimismo estableceremos correlación lineal entre los valores de vitamina D y las citocinas inflamatorias

DATOS DE LA TESIS

ALUMNO

Luis Fernando Zavala Jonguitud

Matrícula: 97380773

Número de cuenta UNAM: 517235520

Correo electrónico: l_f_z_j@yahoo.com

Teléfono: 4448484385

Ubicación: Servicio de Medicina interna. Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, del Centro Médico Nacional Siglo XXI. 4º piso Bloque B. Teléfono. 55 5627-6909

ASESOR METDOLÓGICO

Dr. Juan Carlos Anda Garay

Jefe del Servicio de Medicina Interna y Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Correo electrónico: estumed@hotmail.com juan.andag@gmail.com

Ubicación: Servicio de Medicina interna. Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, del Centro Médico Nacional Siglo XXI. 4º piso Bloque B. Teléfono. 55 5627-6909

PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y SU RELACION CON NIVELES PLASMÁTICOS DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS (IL1 e IL 6) EN DONADORES DE SANGRE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

MARCO TEÓRICO

VITAMINA D

Breve repaso fisiológico

La vitamina D pertenece a la familia de hormonas esteroideas y como tal, ejerce su acción a través de un receptor nuclear. Se sintetiza a partir de 7-dehidrocolesterol (también llamado pro-vitamina D), y es en la piel en donde es transformada en pre-vitamina D3 por radiación de luz ultravioleta entre las longitudes de onda 290 a 315 nm. La pre-vitamina D3 es sometida a un proceso de isomerización térmica que la convierte en vitamina D3 (1).

La vitamina D3 entra a la circulación unida a una proteína transportadora de vitamina D. Es sometida a un primer proceso de hidroxilación en el hígado que la convierte en 25-hidroxitamina D, y posteriormente a una segunda hidroxilación que ocurre a nivel renal y la convierte en 1,25-hidroxitamina D. Esta es finalmente la sustancia activa que entra a las células y se une al receptor de vitamina D localizado en el citoplasma (1). De ahora en adelante, a menos que se especifique lo contrario, el término Vitamina D se refiere a esta forma activa de la hormona.

Unido al receptor entra al núcleo celular, en donde se une al DNA en los denominados elementos de respuesta a vitamina D (1). Se tienen identificados más de 900 genes que están regulados por esta vitamina (2), y está implicada en la génesis de procesos patológicos tan diversos como neoplasias, diabetes tipo 1 y tipo 2, y enfermedades neurológicas (3).

Los niveles de suficiencia de vitamina D se han establecido en 30 a 32 ng/mL, ya que a esta concentración se alcanza la supresión máxima de paratohormona y se optimiza la absorción de calcio en el intestino (3,4); los niveles de suficiencia se hicieron tomando en

cuenta solo su papel en el metabolismo minera-óseo. Niveles entre 20-29 ng/mL son insuficientes, y deficiencia se establece con valores <20 ng/mL (3).

Vitamina D y Sistema inmune

Perspectiva histórica

El concepto de vitamina fue acuñado por el Dr. Funk en 1911, cuando describió la naturaleza química de la sustancia (una amina vital) que curaba la polineuropatía del beriberi, enfermedad inducida por deficiencia de vitamina B1 (5). Este mismo concepto fue extrapolado a la vitamina D, cuando se encontró que una sustancia contenida en el aceite de hígado de bacalao curaba el raquitismo y promovía el depósito de calcio en el hueso (6).

La bibliografía que relata interacción entre la vitamina D y el sistema inmune se remonta a 1849 (7) cuando Sir Williams publicó una serie de 234 pacientes con tuberculosis pulmonar a quienes se les administró aceite de hígado de bacalao (sustancia rica en vitamina D), de los cuales 206 presentaron “evidente e inequívoca mejoría”.

Durante los primeros años del siglo XX, el aceite de hígado de bacalao y la exposición a rayos ultravioleta eran usados para el tratamiento de la tuberculosis (8), luego perdieron lugar en el tratamiento con el descubrimiento de los primeros antifímicos. Fue hasta 1980 cuando se documentó *in vitro* que la suplementación de di-hidroxitamina D3 incrementaba la capacidad de monocitos humanos para controlar la proliferación de *M. tuberculosis* (9).

Conceptos actuales

Como se ha mencionado, ahora sabemos que la vitamina D no es una amina, sino una pro-hormona (10), que no solo es necesaria para la homeostasis del calcio y el fósforo, y para la salud ósea, sino que además su relación con el sistema inmune se da en distintos niveles.

Las células del sistema inmune innato y adquirido tienen receptores de vitamina D con múltiples funciones (1). En macrófagos y neutrófilos (respuesta innata), induce la síntesis de catelicidina, un péptido con actividad antimicrobiana. Los patrones de daño asociados a patógenos (PAMPs) incrementan la síntesis de la 1,25-hidroxilasa, ejerciendo así una acción parácrina que aumenta la disponibilidad local de esta vitamina (11). Estos hallazgos ya han tenido traducción clínica: en un ensayo se encontró que el riesgo de contraer una infección nosocomial en pacientes sometidos a cirugía bariátrica, es tres veces mayor en

pacientes con deficiencia de vitamina D, y que este riesgo es inversamente proporcional a los niveles vitamina D, con un riesgo que va de casi el 50% para pacientes con deficiencia grave, y que disminuye hasta menos del 4% cuando se tienen niveles >50 ng/mL (12).

En las células T, la vitamina D favorece la diferenciación hacia un fenotipo tolerogénico Th2, en vez de un fenotipo *helper* Th1. *In vitro* se ha encontrado que cuando cultivos celulares son expuestas a 1,25-hidroxivitamina D, se disminuye la producción de interferón gamma (INF γ) y de interleucina (IL)-2, e incrementan la producción de IL-5 e IL-10. Este perfil de citocinas traduce menos inflamación, y es consistente con el perfil tolerogénico Th2 ya mencionado (1).

Richards *et al* encontraron que los linfocitos de pacientes con deficiencia de vitamina D presentan una longitud telomérica menor que los pacientes con niveles suficientes. Cuando se les compara con pacientes que tienen niveles >50 ng/mL; la diferencia en esta longitud refleja un envejecimiento telomérico de cinco años. El envejecimiento telomérico acelerado se expresa también en situaciones de alto estrés oxidativo como tabaquismo y obesidad, por lo que se infiere que la inflamación es un factor determinante para la edad biológica celular (13). Nuevamente, se encuentra un punto de corte de mayor beneficio en 50 ng/mL.

Está también documentado que la suplementación de vitamina D en pacientes sometidos a hemodiálisis disminuye los niveles séricos de ciertos mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), INF γ e IL-1 β (14). Asimismo, en un grupo de 23 pacientes sanos del cual 93.1% tenía deficiencia/insuficiencia de vitamina D, se encontró que la disminución de ésta correlaciona con un incremento en los niveles de TNF α (15).

DEFICIENCIA DE VITAMINA D: UN PROBLEMA GLOBAL

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud pública internacional, cuya prevalencia a nivel mundial se estima en mil millones de personas (3). Afecta tanto a países desarrollados como a aquellos en vías de desarrollo, y es más prevalente entre minorías y grupos vulnerables (16).

En Estados Unidos de Norteamérica, 46% de los niños afroamericanos tienen <20 ng/mL, mientras que, en población adulta, este porcentaje es de entre 34 y 37%, con un 6% que tiene deficiencia grave (<12 ng/mL) (16). Cabe mencionar que los niveles de suficiencia son

mayores a 30 ng/mL, por lo que si se incluyera a los paciente con insuficiencia (de 20 a 30 ng/mL), este porcentaje sería mucho mayor.

En países en vías de desarrollo como India e Irán, la deficiencia se presenta en más del 50% de la población, y en subpoblaciones como las mujeres embarazadas alcanza el 96% para deficiencia y 60% para deficiencia grave (16). Nuevamente, estos porcentajes no incluyen a la población con niveles insuficientes.

El estudio más grande en población mexicana es la ENSANUT 2006 (17), la cual reporta que casi el 70% de los 964 adultos mexicanos evaluados tienen niveles de suficiencia, en el 20% son insuficientes y solo el 10% presenta deficiencia. En el Distrito Federal se encontró la prevalencia más alta de insuficiencia de todo el país en 37.3%.

Sin embargo, estudios más recientes discrepan de este panorama tan optimista. Clark et al encontraron que menos del 15% de una cohorte de mayores de 14 años tenían niveles >30 ng/mL, y el 43.6% presentaba insuficiencia (18). En otro estudio en pacientes mayores de 50 años, sin comorbilidades, 91.3% presentaban niveles <30 ng/mL (15). En estos estudios se encontró también que la obesidad es un factor de riesgo para presentar insuficiencia de vitamina D (15,18).

INFLAMACIÓN CRÓNICA

Luego de un evento potencialmente lesivo como un traumatismo o la presencia de un agente patógeno, la respuesta inflamatoria en el evento agudo puede ser benéfica y ayudar a la adaptación y la reparación del tejido afectado (19). A pesar de este rol indiscutido como mecanismo de defensa, cuando la inflamación se perpetúa se vuelve lesiva para el organismo (19,20). Estos dos perfiles de inflamación no necesariamente son excluyentes y puede uno ser consecuencia del otro, como sucede en la aterogénesis: luego de un daño al endotelio se desencadena una respuesta inflamatoria en el evento agudo que participa en la patogenia de la placa aterosclerosa; luego, el acúmulo de LDL y su oxidación generan una respuesta inflamatoria que se cronifica y que termina por favorecer la maduración de la placa de ateroma (21).

La inflamación crónica en ausencia de un estímulo claro produce degeneración y remodelamiento tisular (19), además, se ha asociado con envejecimiento acelerado (de ahí

el término *inflammageing*) y se considera un factor de riesgo para eventos cardiovasculares, cáncer, enfermedad renal crónica, demencia y desnutrición (20).

En ocasiones, la fuente de esta inflamación crónica es evidente, por ejemplo una infección clínicamente manifiesta, enfermedades autoinmunes u obesidad. Sin embargo, sabemos que la inflamación crónica puede estar presente aún en ausencia de estos estímulos (19), y que los factores de riesgo cardiovasculares (también proinflamatorios) no están presentes en todos los pacientes que presentan enfermedad cardiovascular (22). Y más aún, que la elevación persistente de mediadores inflamatorios como PCR, IL-6 e IL-8, se asocia de manera independiente con mayor incidencia de enfermedad cardiovascular (22) y con un estado de hipercoagulabilidad (19).

Hasta este momento no existe una teoría que explique satisfactoriamente la inflamación crónica. Se ha relacionado con macromoléculas y detritus celulares propios del individuo (19,20), alteraciones en la microbiota (23), infecciones crónicas aparentemente indolentes por agentes como virus de Epstein-Barr y citomegalovirus (19,20,23), y -de interés particular para el presente trabajo- la senescencia celular (19,20). Como ya se ha comentado, la deficiencia de vitamina D se asocia con acortamiento telomérico en linfocitos, lo que también sucede en pacientes con causa evidente de inflamación crónica (13).

Es probablemente mediante inflamación que procesos distintos como las infecciones y la deficiencia de vitamina D convergen en *inflammageing* y sus consecuencias (Figura 1).

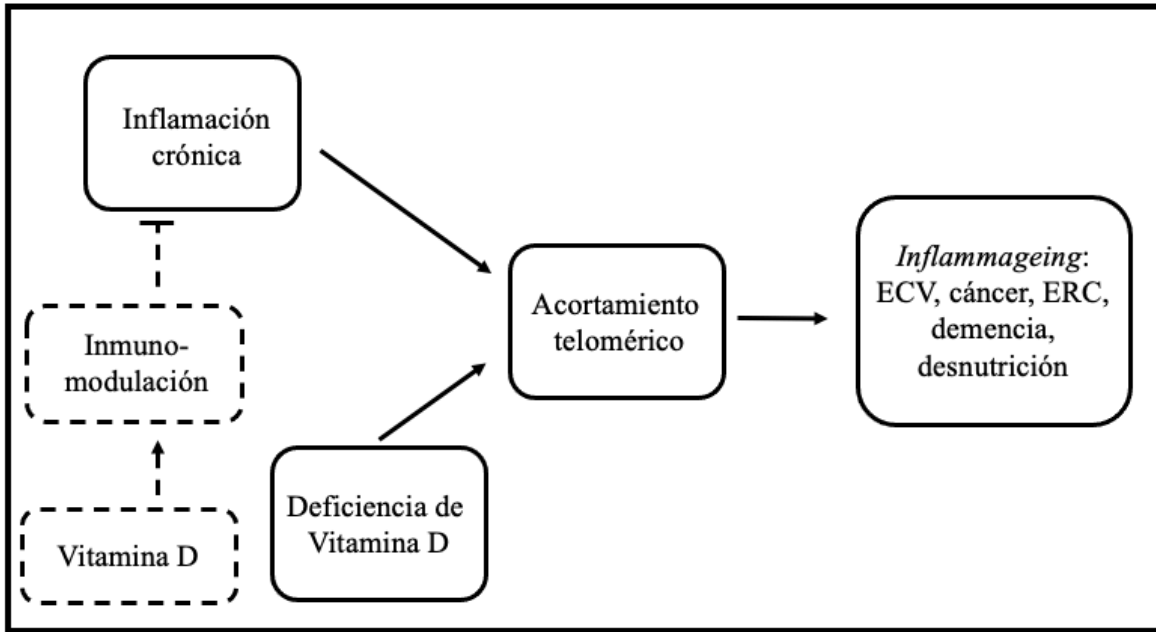


Figura 1

A pesar de lo ya expuesto, los estudios más recientes no han logrado demostrar que, en población abierta (es decir, sin que influya el estado basal respecto a los niveles de vitamina D) la suplementación de esta vitamina disminuya la incidencia de diabetes (24), cáncer o de eventos cardiovasculares (25).

JUSTIFICACIÓN

Históricamente, la vitamina D se ha considerado como parte del sistema que regula la homeostasis del calcio, el fósforo y la salud ósea. Sin embargo, su función como hormona implicada en múltiples procesos metabólicos es cada vez más reconocida, y uno de ellos es su participación en la respuesta inmune innata y adquirida.

Los estudios referidos no demuestran que la suplementación de vitamina D disminuya la incidencia de diabetes, cáncer y eventos cardiovasculares. Sin embargo, también sabemos que cuando se controlan simultáneamente múltiples comorbilidades, aún en población de alto riesgo, es posible igualar la incidencia de muerte, infarto al miocardio e infarto cerebral a la de la población general (26). Por ello, consideramos que es poco probable que una sola maniobra (en este caso, suplementación de vitamina D) sea capaz por sí misma de modificar la incidencia de enfermedades tan complejas y sin una relación causa-efecto única y bien establecida, pero sí que es un blanco terapéutico en potencia.

Dada la alta prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D, y su asociación cada vez más evidente con múltiples comorbilidades y con inflamación crónica, es necesario conocer primero cuál es el comportamiento de estos dos parámetros cuando se evalúan en población aparentemente sana.

Esta relación ya se ha analizado en algunos estudios (15), en los cuales se observó una relación inversa estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y los niveles de TNF- α ; para IL-1 e IL-6 no se encontró asociación. Sin embargo, el estudio no fue diseñado para ello y no se realizó el cálculo de la muestra para buscar esta diferencia.

Cabe mencionar que cuando se mide el impacto de los niveles vitamina D en procesos relacionados con inflamación y envejecimiento, la mayor diferencia se observa con niveles >50 ng/mL. Tomando en cuenta que los niveles de suficiencia se establecieron con base en su papel en el metabolismo óseo, consideramos probable que sea necesario determinar el comportamiento inicialmente en la población sana y posteriormente tratar de establecer un nuevo punto de corte que tome en cuenta las funciones inmunomoduladoras y poder impactar significativamente en el abordaje de los pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En población sana, tomada a partir de donadores de sangre del Banco de Sangre Central del Centro Médico Nacional Siglo XXI, sin comorbilidades, ¿ cuál es la prevalancia de deficiencia de vitamina D y que relación guarda con los niveles de citocinas proinflamatorias IL-1 e IL-6?

OBJETIVOS

Objetivo general: Determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en donadores de sangre del Banco Central de Sangre, del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivos específicos:

- Establecer la relación de deficiencia de vitamina D con niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias (IL-1 e IL-6) en donadores de sangre del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Determinar el comportamiento de los niveles de citocinas proinflamatorias (IL-1, e IL-6) en población sana
- Identificar el valor de corte de niveles de vitamina D a partir del cual se presenta cambios en la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-1 e IL-6) en población sana.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- Diseño del estudio: Observacional, transversal, prolectivo, primariamente descriptivo, secundariamente analítico.

2.- Universo de estudio: Donadores de sangre del Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI, sin enfermedades crónico-degenerativas como enfermedades autoinmunes, infecciones, obesidad u otras condiciones asociadas con inflamación crónica. El estudio de efectuará entre abril y agosto del 2020.

3.- Variables:

Variables independientes

A. Niveles de vitamina D

- a. Definición conceptual: concentración de vitamina D en suero
- b. Definición operacional: concentración en ng/mL reportada por el Laboratorio del Hospital de Especialidades del CMN SXXI
- c. Tipo de variable: cuantitativa, continua

B. Estatus de suficiencia de vitamina D

- a. Definición conceptual: se refiere a la categorización que se asigna al paciente con base en los niveles séricos de vitamina D, resultando así en suficiencia, insuficiencia, deficiencia
- b. Definición operacional y categorización:
 - i. Suficiencia: niveles ≥ 30 ng/mL
 - ii. Insuficiencia: niveles comprendidos en el intervalo < 30 a > 20
 - iii. Deficiencia: niveles ≤ 20 ng/mL
- c. Tipo de variable: cualitativa, categórica

Variables dependientes

A. Niveles de IL-1

- a. Descripción conceptual: concentración del factor soluble conocido como interleucina-1 en suero
- b. Definición operacional: concentración en mg/dL reportada por el Laboratorio del Hospital de Especialidades del CMN SXXI
- c. Tipo de variable: cuantitativa continua

B. Niveles de IL-6

- a. Descripción conceptual: concentración de la citocina conocida como interleucina-6 en suero
- b. Definición operacional: concentración en mg/dL reportada por el Laboratorio del Hospital de Especialidades del CMN SXXI
- c. Tipo de variable: cuantitativa continua

Variables demográficas

A. Diagnóstico de obesidad

- a. Descripción conceptual: estado en que el peso corporal está incrementado, usualmente por acúmulo de grasa
- b. Definición operacional: pacientes con índice de masa corporal >30 kg/m²
- c. Tipo de variable: cualitativa dicotómica

B. Diagnóstico de hipertensión arterial sistémica

- a. Descripción conceptual: tensión arterial persistentemente elevada en múltiples mediciones, por encima de 140 mmHg para la sistólica y 90 mmHg para la diastólica
- b. Definición operacional: pacientes con diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica, con o sin tratamiento
- c. Tipo de variable: cualitativa dicotómica

C. Diagnóstico de diabetes mellitus

- a. Definición conceptual: conjunto de enfermedades caracterizadas por hiperglucemia e intolerancia a la glucosa
- b. Definición operacional: pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus de cualquier tipo, con o sin tratamiento
- c. Tipo de variable: cualitativa dicotómica

D. Diagnóstico de neoplasia maligna

- a. Definición conceptual: entidad caracterizada por crecimiento tisular nuevo y anormal, que histológicamente presenta anaplasia e invasión

- b. Definición operacional: pacientes con diagnóstico previo de cualquier neoplasia maligna, sin importar si están en tratamiento, vigilancia o paliación
- c. Tipo de variable: cualitativa dicotómica

E. Diagnóstico de enfermedades autoinmunes

- a. Definición conceptual: enfermedades caracterizadas por la producción de anticuerpos que reaccionan con tejidos del hospedero, o células efectoras del sistema inmune con reactividad para péptidos endógenos
- b. Definición operacional: pacientes con diagnóstico previo de cualquier enfermedad autoinmune, con o sin tratamiento
- c. Tipo de variable: cualitativa dicotómica

F. Diagnóstico de infección

- a. Definición conceptual: invasión del huésped por microorganismos que causan condiciones patológicas o enfermedades
- b. Definición operacional: pacientes con diagnóstico de cualquier proceso infeccioso en el período comprendido entre la toma de la muestra y un mes previo
- c. Tipo de variable: cualitativa dicotómica

4.- Selección de la muestra:

Se tomarán muestras de las personas que acudan a donar sangre al Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI que cumplan con los criterios de inclusión especificados más adelante.

Cálculo del tamaño de la muestra

Tomando la ENSANUT 2006 (17) – el estudio en población mexicana con mayor proporción de pacientes –, se encontró una deficiencia de 9.8% e insuficiencia del 20%, con un total de 29% en disminución de vitamina D en cualquier categoría. Teniendo en cuenta ello, utilizamos fórmula por una proporción tomando un error α del 5%, seguridad del 9%,

precisión del 3%, con un proporción esperada de 8 % de anomalías a la baja de vitamina D y $Z_{\alpha/2}$ de 1.96.

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 * p * q}{d^2}$$

$Z_{\alpha/2} = 1.962$ (ya que la seguridad es del 95%)

- p = proporción esperada (en este caso 8% = 0.08)
- $q = 1 - p$ (en este caso $1 - 0.08 = 0.92$)
- d = precisión (en este caso deseamos un 3%)

$$n = 1.96^2 \times 0.08 \times 0.92 / 0.03^2 = 314 \text{ pacientes.}$$

5.- Criterios de selección:

Inclusión:

1. Personas que se consideren candidatos a donación de sangre, según la metodología de selección establecida en el Banco Central de Sangre, en estricto apego a la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012 Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos (27).
2. Personas que acepten participar en el estudio con firma de consentimiento informado.

No inclusión:

1. Personas con diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedades autoinmunes, infecciones, neoplasia maligna de cualquier tipo u otras enfermedades crónico-degenerativas
2. Personas con obesidad
3. Los propios establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012 Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos, para donadores de sangre (27).
4. Pacientes con enfermedades granulomatosas o inflamatorias crónicas.
5. Ingesta de multivitamínicos.

6.- Procedimiento

1. Se captarán a donadores de sangre sanos del Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de tiempo de marzo a julio 2020.
2. Se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión para seleccionar a los candidatos a ser incluidos en el estudio.
3. Se invitará a participar a los candidatos a ser incluidos, y se incluirán a aquellos que acepten y firmen el consentimiento informado. Se informará detalladamente de los procedimientos a seguir.
4. El día de su cita se realizará captura de signos vitales, medidas antropométricas y variables epidemiológicas
5. Luego de la donación, y de la misma venopunción realizada para la colecta del hemocomponente, se tomarán 5.0 mL de sangre en tubos de plástico con activador de coágulo, los cuales serán transportados al Laboratorio del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Cabe destacar que aprovecharemos la punción efectuada en el banco de sangre para obtener las muestras.
6. Se procesarán por método automatizado los niveles de vitamina D e interleuccinas en el laboratorio central del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. La determinación cuantitativa de vitamina D se realizará en un equipo LIAISON XL DiaSorin, mediante inmunoensayo con quimioluminiscencia y separación magnética de micropartículas. El rango de detección del equipo va de 4.0 a 150 ng/mL, con un coeficiente de variación intra-prueba del 2.-% y del 7.8% entre pruebas. La determinación cuantitativa de Il-1 se realizará en un equipo IMMULITE SIEMENS mediante un ensayo inmunométrico por quimioluminiscencia en dos sitios, en fase sólida. El rango de detección y calibración del equipo va de 0 a 1000 pg/mL, con una sensibilidad analítica de 1.5 pg/mL. La determinación cuantitativa de IL-6 se realizará en un equipo IMMULITE SIEMENS mediante un ensayo inmunométrico con quimioluminiscencia secuencial, marcado por enzima, en fase sólida. El rango de detección y calibración del equipo va de 0 a 1000 pg/mL, con una sensibilidad analítica de 2.0 pg/mL.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se determinó el cálculo de tamaño por diferencia de proporciones. La estadística descriptiva consistió en establecer frecuencias y proporciones para variables cualitativas. Mientras que para las variables cuantitativas, aplicamos pruebas de normalidad -de acuerdo al tamaño de la muestra, es necesario utilizar Komogorov-Smirnov-: referimos en medias y desviación estandar los datos cuantitativos con distribución normal, en caso contrario utilizamos mediana y rangos. Se dicotomizaron los niveles de vitamina D con los niveles de interleucinas, posteriormente mediante tablas 2x2 realizamos analisis de diferencias significativas mediante Chi 2 y determinación de OR, y significancia mediante valor de $p < 0.05$. Asimismo se estableció correlación lineal entre los valores de vitamina D y las diversas citocinas inflamatorias.

RECURSOS FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos: El asesor y el alumno forman parte del equipo de trabajo del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI; el primero como Jefe de Servicio y el segundo como médico residente. El tutor tiene amplia experiencia en estudios clínicos y manejo de pacientes con anormalidades en los niveles de vitamina D.

Recursos materiales: Los materiales para la captura de datos (hojas, bolígrafos, folders, equipo de computo, software para análisis) serán otorgados por los propios investigadores. En relación al material para la obtención de muestras se obtendrá del proceso de donación de sangre en el Banco Central de Sangre. .

Recursos financieros: Los propios de la institución y los investigadores. No se cuenta con ningún tipo de financiamiento externo.No se cuenta con ningún patrocinio, ni intervención de industria farmacológica.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en Humanos de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud y al Reglamento Nacional General de Salud en Materia de Investigación para la salud, y con la declaración de Helsinki de 1975, enmendado en 1989.

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se considera un estudio de investigación con riesgo mínimo.

La información obtenida de este estudio ayudará a comprender mejor la interacción entre la vitamina D y la inflamación, y se espera que a futuro pueda formar parte del tratamiento multidimensional de los pacientes crónicamente enfermos.

Como se mencionó previamente, en los criterios de inclusión se especifica la firma previa del consentimiento informado, el cual se encuentra en el Anexo II de este protocolo. Cabe destacar que el consentimiento informado se realizará en estricto apego a los lineamientos internacionales vigentes, utilizando un lenguaje claro y práctico para una buena comunicación con el paciente.

RESULTADOS

Hasta este momento se han incluido en el estudio a 58 participantes, sin embargo, los últimos 15 debieron ser excluidos ya que el laboratorio reporta niveles de IIs, tanto 1 como 6, >1000; al tratarse de personas sanas, y ya que es claro el paciente a partir del cuál súbitamente aparecen estos valores, se decidió excluirlos del análisis.

De los 43 pacientes, 2 (4.7%) tuvieron suficiencia de VitD, 41 (95.3%) tuvieron niveles de VitD <30 ng/mL. El 46.5% fueron mujeres y el 53.5% fueron hombres. La edad media fue de 36.27 años, el peso de 74.13 kg y la talla de 166 cm. El IMC promedio fue de 26.55 kg/m²; el 67.4% presentaba sobrepeso.

En cuanto a los niveles de VitD: el 23.2% de los sujetos tuvo niveles de 20 a 30 ng/mL, 62.7% tuvo de 10 a 20 ng/mL, y 9.3% de los pacientes tuvo <10 ng/mL. Se encontró una mayor prevalencia de insuficiencia e insuficiencia grave entre mujeres, y no hubo diferencia entre los grupos con y sin sobrepeso (tabla I).

De los 43 participantes, solamente tres (7.4%) tuvieron niveles mayores a 5.0 pg/mL de IL-1 β . Dos fueron mujeres y uno fue hombre, sus valores de VitD fueron 5.2, 11.3 y 13.5 ng/mL. Interesantemente, 38/43 sujetos (88.3%) tuvieron una determinación de IL-6 por encima del límite superior normal, con una mediana de 4.2, un rango intercuartilar de 1.8 y un valor máximo de 15.5 pg/mL.

Tabla I. Niveles de Vitamina D vs características basales de la población

| Vitamina D | Suficiencia n=2 | Deficiencia n= 10 | Insuficiencia n= 27 | Insuficiencia grave n=4 | Valor de p |
|------------|--------------------|----------------------|------------------------|----------------------------|----------------|
| Edad | 32 (26-38) | 36 (31-45) | 36 (27-43) | 39 (23-47) | 0.940 * |
| Sexo | | | | | |
| Mujer | 1 (50) | 1 (10) | 14 (51.9) | 4 (100) | 0.002 * |
| Hombre | 1 (50) | 9 (90) | 13 (48.1) | 0 (0) | * |
| Peso | 81.5 (81-82) | 74 (71-88) | 75 (65-80) | 71 (61-72) | 0.219 * |
| Talla | 1.76 (1.70-1.83) | 1.70 (1.69-1.75) | 1.65 (1.60-1.72) | 1.57 (1.55-1.59) | 0.005 * |

| | | | | | | |
|-----|--------|--------|---------|--------|-------|---|
| IMC | | | | | | |
| <25 | 1 (50) | 4 (44) | 7(26) | 1 (25) | 0.358 | * |
| >25 | 1 (50) | 5 (56) | 20 (74) | 3 (75) | | * |

Las variables cuantitativas se resumen en mediana y RIC

Las variables cualitativas se resumen en frecuencias y porcentajes

**Valores de p obtenidos por prueba Kruskal Wallis*

*** Chi cuadrada de tendencia lineal*

Se realizó prueba de correlación entre los niveles de VitD y las interleucinas, en la cual no se encontró ninguna relación entre ellas: con IL-1 β presentó una r -0.004, y la para IL-6 la r fue de -0.047.

Se categorizó a los niveles de VitD en deficiente e insuficiente, y en niveles normales y elevados de las IL, para correr un subanálisis de correlación de dos variables con la prueba de Phi, sin encontrar diferencia entre los niveles de deficiencia e insuficiencia.

DISCUSIÓN

La relación entre deficiencia/insuficiencia de VitD en pacientes aparentemente sanos, y la elevación de marcadores inflamatorios fue documentado por Elizondo-Montemayor en población mexicana, al encontrar en un grupo de 23 pacientes, una estrecha asociación entre deficiencia de VitD e incremento en los niveles del factor de necrosis tumoral alfa (15). En este estudio, en el que se incluyeron sujetos con obesidad y tabaquismo, no se encontró correlación con IL-6.

A pesar de que nosotros excluimos estos factores y de que más del 80% de nuestra muestra tuvo niveles de IL-6 por encima del rango de referencia, no encontramos que existiera correlación entre los niveles de vitamina D y estas interleucinas.

Como fortaleza de este estudio, encontramos que se excluyeron participantes con causas evidentes de inflamación al seleccionar sujetos que se consideraron sanos, y con signos vitales, BH, glucosa, urea y creatinina séricas dentro de parámetros normales. Sin embargo, sabemos que algunos otros factores, como la actividad física (28), el tipo de dieta (29) y la exposición a toxinas ambientales (30), tienen una estrecha correlación con el sistema inmunológico, variables que no fueron estudiadas en el estudio y constituyen su principal limitación al no poder realizar un análisis multivariado entre éstas, la variable estudiada y la IL-6, para explicar la causa de la elevación de este marcador en un porcentaje tan alto de la población estudiada.

Por otro lado, llama la atención que dentro de las muestras tomadas en una población de las características antes mencionadas exista una prevalencia estimada tan alta de insuficiencia y deficiencia de VitD. Independientemente de no haber encontrado correlación con el perfil bioquímico inflamatorio en este grupo de pacientes, los efectos de esta hormona sobre la salud ósea y la homeostasis calcio-fósforo son claros, por lo que en opinión de los autores vale la pena considerar realizar un tamizaje, aún en población sana, para iniciar suplementación en caso de ser necesario.

CONCLUSIONES PRELIMINARES

Con los datos recabados hasta el momento, en pacientes sanos, con deficiencia o insuficiencia de vitamina D, no existe correlación entre los niveles de esta sustancia y los de IL-1 β e IL-6. En esta población, la prevalencia encontrada de deficiencia de vitamina D es mayor al 95%, más alta que la reportada previamente en nuestro país (17,18).

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | | | | | | | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Oct 19 | Nov 19 | Dic-19 | Dic-19 | ene-20 | feb-20 | mar-20 | Abr-20 | may-20 | jul-20 |
| Revisión de la literatura | | | | | | | | | | |
| Diseño del protocolo de investigación | | | | | | | | | | |
| Revisión por comité local de ética e investigación | | | | | | | | | | |
| Recolección de datos | | | | | | | | | | |
| Análisis de los resultados | | | | | | | | | | |
| Redacción del trabajo final | | | | | | | | | | |

BIBLIOGRAFÍA

1. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med*. 2015;88(5):441-450.
2. Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Lampierre D, Libby E, MacLeod NB, Nagai Y, et al. Large-Scale *in Silico* and Microarray-Based Identification of Direct 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Target Genes. *Mol Endocrinol*. 2005;19(11):2685-2695.
3. Holick MF. Vitamin D Deficiency, *N Engl J Med*. 2007; 357(3): 266-281
4. Nestle N, Nesheim CD. To Supplement or Not to Supplement: The U.S. Preventive Services Task Force Recommendations on Calcium and Vitamin D. *Ann Intern Med*. 2013; 158:701-702.
5. Funk C. The chemical nature of the substance that cures polyneuritis in birds produced by a diet of polished rice. *J Physiol*. 1911;43:395–402.
6. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem*. 1922; 53(2): 293-312.
7. Williams CJB. On the use and administration of cod-liver oil in pulmonary consumption. *Lond J Med*. 1849;1(1):1-18.
8. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med*. 2010; 88(5):441-450.
9. Rook GAW, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmall R, O’Riordan J, et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology*. 1986;57:159-163.
10. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of Vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1689S-1896S.
11. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*. 2004; 173(5):2909–2912.
12. Qurashi SA, Bittner EA, Blum L, Hutter MM, Camargo Jr CA. Association Between Preoperative 25-Hydroxyvitamin D Level and Hospital-Acquired Infections Following Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *JAMA Surg*. 2014;149(2):112-118.
13. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Paximadas D, Kimura M, Nessa Ayrun, Li X, et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1420-1425.
14. Haddad H, Seyed E, Nikzad H, Soleimani A, Soleimani M, Reza M, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Signaling Pathway of Inflammation and Oxidative Stress

- in Diabetic Hemodialysis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Front Pharmacol.* 2018;9(50):1-8.
15. Elizondo-Montemayor L, Castillo E, Rodríguez-López C, Villarreal-Calderon JR, Gómez-Carmona M, Tenorio-Martínez S, et al. Seasonal Variation in Vitamin D in Association with Age, Inflammatory Cytokines, Anthropometric Parameters, and Lifestyle Factors in Older Adults. *Mediators Inflamm.* 2017: 1-14.
 16. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MG, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1:44-79.
 17. 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. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2011.
 18. Clark P, Vivanco-Muñoz N, Talavera Piña J, Rivas-Ruiz R, Huitrón G, Chico-Barba G, et al. High prevalence of hipovitaminosis D in Mexicans aged 14 years and older and its correlation with parathyroid hormone. *Arch Osteoporos.* 2015; 19(10): 1-6.
 19. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(s1):S4-S9.
 20. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:505-522.
 21. Libby P, Ridker PM, Hanson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;473:317-325.
 22. Ridker PM, Hennekens ChH, Buring JE, Nader R. C-Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836-843.
 23. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Ciuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endo.* 2018;14:576-590.
 24. Pittas AG, Sawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JG, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(6):520-530.
 25. Manson JAE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(1):33-44.

26. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379(7):633-644.
27. NOM-253-SSA1-2012 Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 26 de octubre de 2012.
28. Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL. Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2017;21:670-676.
29. Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity.* 2019;51(5):794-811.
30. Thompson PA, Khatami M, Baglole CJ, Sun J, Harris S, Moon EY, et al. Environmental immune disruptors, inflammation and cancer risk. *Carcinogenesis.* 2015;36(Suppl 1): S232-S253.

Anexo II



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

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE
INVESTIGACIÓN**

| | |
|---|--|
| Nombre del estudio: | PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y SU RELACION CON ELEVACIÓN DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS (IL1 e IL 6) EN DONADORES DE SANGRE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI |
| Patrocinador externo (si aplica): | No aplica. |
| Lugar y fecha: | Ciudad de México a del mes de del año |
| Número de registro: | A determinar. |
| Justificación y objetivo del estudio: | En el cuerpo hay una sustancia llamada vitamina D, esencial para el correcto funcionamiento de los huesos y para mantener niveles adecuados de calcio y fosforo en la sangre. Cada vez son mas las propiedades buenas que tiene esta hormona, una de ellas es que se ha demostrado que mejora la inflamación y sus niveles normales previene la ocurrencia de enfermedades del metabolismo en el futuro. Para nosotros es importante medir en pacientes como usted que son sanos, los niveles de esta hormona llamada vitamina D y relacionarla con sustancias que indican inflamación es su cuerpo. Es por ello que lo estamos invitando a integrarse a este estudio. |
| Procedimientos: | Cuando usted llega al banco de sangre, habitualmente , se les realizan estudios de sangre para ver si son candidatos a donar sangre. Nosotros utilizaremos parte de es a muestra para medirle con un equipo especializao los niveles de vitamina D y sustancias que generan inflamación. Es importante destacar que nosotros no daremos ningún otro piquiet en el brazo, exclusivamente usaremos la muestra procedente de su primer análisis. |
| Posibles riesgos y molestias: | Para fines practicos nuestro estudio no generará molestias dado que aprovecharemos la roma previa de sangre. Dicho procedimiento se realiza en todos los paciente que requieren donar. Por tal motivo nuestro estudio carece de riesgo de molestias y de ninguna forma pone en peligro su integridad. |
| Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: | No habrá ningún beneficio para usted en este estudio. No obstante el conocer la información nos ayudara a comprender el impacto |

| | |
|--|--|
| Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: | del estatus de vitamina D en la respuesta inflamatoria de pacientes sanos. |
| Participación o retiro: | Al tratarse usted de un donador de sangre sano, y no de un paciente, no existe un proceso de atención o toma de decisiones que sean sujetos de ser modificados con los resultados de este estudio. |
| Privacidad y confidencialidad: | Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no, así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalización. Si usted decide no participar su atención en el Instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción o modificación del proceso de donación. |
| En caso de colección de material biológico (si aplica): | Los datos de sus resultados serán manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de estos. Si en algún momento se publican en alguna revista o congreso los datos de esta investigación se harán de forma general sin individualizar ni presentar ningún dato que identifique a los participantes. |
| <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | No autoriza que se tome la muestra. Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros. |
| Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): | Usted será informado de los resultados finales del estudio y de su interpretación, con indicación de acudir a su unidad de medicina familiar en caso de requerir tratamiento. |
| Beneficios al término del estudio: | |
| En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a: | Investigador Responsable: Dr. Juan Carlos Anda Garay Jefe de Servicio de Medicina Interna. Profesor Titular del Curso de Medicina Interna, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda", Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Teléfono: 55 35 22 23 20 Teléfono jefatura: 56 27 69 09 Correo electrónico: estumed@hotmail.com , juan.andag@imss.gob.mx |
| Colaboradores: | Dr. Luis Fernando Zavala Jonguitud Residente de 3er. año de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Teléfono: 56 27 69 00 Ext 21544 Teléfono celular. 4448484385 Correo electrónico: l_f_z_j@yahoo.com |

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comite.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma